

علم المناعة والمصليات

منتدى إقرأ الثقافي
www.iqra.ahlamontada.com



تأليف الدكتور سيد الحديدي

لتحميل انواع الكتب راجع: (مُنْتَدى إقْرَأ الثَقافِي)

براي دانلود كتابهاى مختلف مراجعه: (منتدى اقرا الثقافى)

بۆدابەزاندنی جۆرەها کتێب:سەردانی: (مُنْتَدى إقْرَأ الثَقافِي)

www. Iqra.ahlamontada.com



www.iqra.ahlamontada.com

للكتب (كوردى , عربي , فارسي)

علم المناعة والمصليات

■ الطبعة الثانية 2004

■ جميع الحقوق محفوظة

■ الناشر: شعاع للنشر والعلوم

حارة الرباط 2 – المنطقة 12 – حي السبيل 2

هاتف : 2643546 (21) 00963

تلفاكس : 2643545 (21) 00963

ص.ب 7875

سورية ـ حلب

لمزيد من المعلومات ولشراء كتب الدار مباشرة على الانترنت:

يرجى زيارة موقعنا: http://www.raypub.com

البريد الإلكتروني للقراء: info@raypub.com

البريد الإلكتروني لدور النشر والموزعين: raymail@raypub.com

علم المناعة والمصليات

تاليف

الدكتور سيد الحديدي

إهداء

إلى ابني أحمد

لقد ألهمني الله حسن الصبر فيك

وأنا أعلم أني ملاقيك . وتأتيني من ناحيتك رائحة الجنة

وتراني أسمع قول الشاعر وهو يرثي ابنه أحمد !!!

وإني وإن قُدمتَ قبلي لعالم

بأني وإن أبطأت منك قريب

وأن صباحاً نلتقي في مسائه

صباح إلى قلبي الغداة حبيب

فسلام الله عليك ورحمته وبركاته

وإلى لقاء

سيد الحديدي

بسم الله الرحمن الرحيم

مقدمة

إن ما حدا بي إلى إصدار هذا الكتاب، وفي هذا الموضوع بالتحديد، وفي هذا الوقت بالذات، عدة أسباب، أهمها:

أولاً: إن عدد الكتب المؤلفة أو المترجمة باللغة العربية في هذا الموضوع تكاد تكون معدومة، أو إن وجدت ــ ولم تصل إلى علمي ــ فهي قليلة جداً.

في الوقت الذي توجد مئات الكتب الصادرة باللغة الإنجليزية واللغات الأخرى، والتي خرجت في السنوات الخمس الأخيرة فقط، وكلها تعالج موضوع علم المناعة، بعضها متشابه جداً وبعضها مختلف جداً، والكثير منها مطول إلى أبعد الحدود والقليل مختصر بشكل واضح، وكل مُؤلِّف يطرح الموضوع من وجهة نظره، ويُضفي عليه من ذاته ما يجعله مميزاً للكاتب أو المحرر.

ثانياً: حقيقة الثورة التقنية، والانفجار المعلوماتي، الذي أحدثه هذا العلم في المجال الطبي في العقد الأخير، عقد الإيدز، والمناعة الذاتية، واغتراس الأعضاء، والمعالجات المناعية للسرطان، وجميع هذه المجالات يلعب الدور الأول فيها علم المناعة، وتخرج حولها الحقائق والنظريات والفرضيات، معللة بعض السببيات، أو شارحة كيفية البدء والمسار والإنذار، أو موضحة الآليات المرضية، أو ملقية الضوء على وسائل الاستقصاء، وطرق الكشف والتشخيص، أو واضعة الأسس لبعض وسائل التدبير... الخ.

لقد كنت أجري وراء المعلومات التي تخرج كل يوم حول هذا العلم ، ولكن الكم والسرعة التي ظهرت بها هذه المعلومات، كانت أسرع من ما حباني به الله من القوة والسرعة في المتابعة، ونظرت حولي، إلى الجيل الجديد، وكثير من زملائي الذين يمارسون مختلف الاختصاصات، ووجدت أنهم لا يشاركون في هذا الماراثون، إما لأن ظروف الحياة لا تسمح لهم بمتابعة مثل هذا الكم من التطور المعلوماتي، أو لاعتقاد بعضهم بأن هذا العلم مازال ترفاً، ليس من حقنا أن نتمتع به، أو ربما للإهمال في دراسة موضوع

المناعة في مناهج ومقررات كليات الطب، أو ربما لاقتناع الكثيرين أن لدينا من المشاكل الطبية ما يكفي لعدم الخوض في مثل هذه المجالات الجديدة والمتطورة.

ورغم إيماني بأن هناك من سيخالفني الرأي فيما ذكرت آنفاً، ولكنني أعتقد أنني لن أجد من يعارضني في أن هذا العلم مهمل كل الإهمال، وأن المتخصصين في التدريس أوفي البحث العلمي، أو حتى الممارسة الفعلية في علوم المناعة قليلون جداً، وإن حَمِيَ وطيس الجدل حول ما قلت سابقاً، بين معارض ومؤيد، فلا أشك أن الجميع سيتفق معي في أن المعلومات التي تصل إلى طالب الطب، أو الممارس، أو حتى الاختصاصي، في مجال علوم المناعة، قليلة جداً جداً.

هذا ما دعاني إلى كتابة هذا الكتاب!!

لعلني أضع لبنة في أساسات هذا العلم، حتى يتشجع غيري في وضع لبنات أخرى لتكملة هذه الأساسات، ولنترك البناء الكامل لجيل غير جيلنا، يستكمله ويعلو به صرحاً وهرماً، ويجدد أمجاداً كنا نحن السباقين إليها.

وقبل قراءة هذا الكتاب أحب أن أوضح الإجابة عن بعض التساؤلات التي وجهتها لنفسي قبل الكتابة، والتي أعلم يقيناً أنها يمكن أن تراود القارئ قبل البدء في دراسة هذا الموضوع :

1. هل يشتمل الكتاب على شرح للمناعة النظرية، أم يختص بالتطبيقات العملية؟
2. لمن يوجه هذا الكتاب؟
3. ما الفائدة المرجوة، والهدف من دراسة هذا الموضوع؟

وللإجابة عن السؤال الأول، أحب أن أوضح أن هدفي الأساسي كان كتابة التقنيات المخبرية المصلية، وكافة الاستقصاءات التي تطلب في مجال علم المناعة، وأن أعدد هذه التقنيات وأحاول أن أوضح معناها، وأشرح مبادئها وأفصّل في مجالات طلبها، ودلالات نتائجها، وأحاول أن أبين أهميتها العملية والتطبيقية... إلخ. كان ذلك هو الهدف الأساسي. وقد التزمت به، ولكن ذلك لم يمنعني أن أشرح بشيء من الاختصار ـــ في الباب الأول ـــ معنى المناعة سواء المناعة غير النوعية أو المناعة النوعية وأن ألقي نظرة سريعة عن

المكونات الأساسية للجهاز المناعي وما ينتج عنه، فأعطيت فكرة مبسطة عن المستضدات والأضداد، وعناصر المتممة، والخلايا المختلفة المسؤولة عن الجهاز المناعي.

واستكمالا لهذه المقدمة النظرية، كتبت الباب الثاني، شارحاً كيفية الاستجابة المناعية في الجسم، سواءً الخلطية أو الخلوية، وحاولت أن أعطي فكرة مختصرة وشاملة عن العوامل المؤثرة على هذه الاستجابة، وحتى أتمم الموضوع ــ ورغم محاولتي الاختصار ــ ألمحت إلى الاضطرابات التي يمكن أن تؤثر على الاستجابة المناعية، والأمراض التي تنشأ عن اضطراب أو نقص أو خلل في الجهاز المناعي.

أما بقية أبواب الكتاب، فكانت في معظمها تطبيقية، فالباب الثالث، شمل التقنيات المختلفة التي تستعمل المبادئ المناعية، والتي يطلق عليها أحيانا بالاختبارات المصلية، وأعتبر هذا الباب مهماً بشكل خاص للعاملين في الحقل المخبري ولكن الإلمام به ضرورة قصوى للسريريين الذين يسمعون ويقرأون ويستعملون ما جاء في هذا الباب من تقنيات في استقصاءاتهم اليومية التي تطلب من المختبرات، وأخيراً فقد شمل الباب الرابع وحتى الأخير، كل النواحي العملية والتطبيقية، في مختلف المجالات السريرية فيما يخص مجال علم المناعة.

أما السؤال الثاني، لمن يوجه هذا الكتاب ؟؟

ففي الحقيقة لقد وضعت نصب عينيّ منذ بدأت في التفكير بكتابة هذا الموضوع، أن يكون هذا الخطاب لكل فئات العاملين في المجال الطبي، لطلبة الطب، والممارسين العامين، والاختصاصيين، والعناصر الفنية للمخابر الحيوية، والاختصاصيين فيها.

كان هذا هو الخيار الصعب!!

ففي كل صفحة كتبتها، كنت أحاول أن لا تكون من الصعوبة بحيث تصعب على فهم الزملاء المخبريين الفنيين، وحتى لا تمثل لهم إشكالية تنفرهم من المتابعة، وفي الوقت نفسه، حاولت أن لا يكون ما أبسّطه من معلومات، أدنى من المستوى الذي يحتاجه الاختصاصي في مجال معارفه ــ وأن أكون قد وفقت في تقديم معلومات شديدة الحداثة والتطور، حتى أشبع نهم من يريد أن يتعرف على تلك المعلومات.

ويبقى السؤال الأخير، ما الفائدة المرجوة والهدف وراء إصدار هذا الكتاب ؟؟

إن أقصى ما أتمنى أن يقدمه هذا الكتاب هو:

- تعريف بالاختبارات التي تستعمل المعلومات والمبادئ المناعية، ليس فقط أسباب طلبها ودلالاتها، ولكن فكرة مختصرة عن مبادئها وطرق إجرائها، ومعناها.
- تقديم المعلومات الكافية عن المجالات الحديثة لاستخدام التقنيات المناعية، ومجالاتها، مثل المناعة والسرطان، المناعة والأخماج، المناعة وزراعة الأعضاء، أمراض المناعة الذاتية، المناعة والأمراض الرثوية،... الخ.
- فكرة مبسطة وشاملة عن مختلف الاختبارات المصلية ومجالاتها التشخيصية.

ولكن أهم من كل ذلك، كان هدفي الحقيقي، أن يكون هذا الكتاب مقدمة عن علم المناعة، تثير في قارئه حب هذا الموضوع، وتنير الطريق له لتتبع المراجع والدوريات، إن أحوجته الظروف إلى الإطلاع عليها..

اللهم إن كنت قد وفقت إلى تحقيق هذا الهدف فهذا فضل منك ونعمة..

وأما إن كنت قد أخفقت، فحسبي أنني بذلت كل جهدي مخلصاً.

سيد الحديدي

الباب الأول

مقدمة نظرية
عن المناعة وأنواعها

1

تعريف المناعة وأهميتها

هل يمكن أن نتخيل دولة ليس لها نظم دفاعية سواء كان ذلك ضد العوامل الخارجية، أو العوامل الطبيعية، أو حتى الأعداء الداخليين، إن كل دولة لها جيوش تحميها من أي اعتداء خارجي، ولها قوات أمن داخلية تحافظ على الأمان والاطمئنان لمجتمعاتها. ولكل دولة أيضاً وسائل ونظم تحميها من أي تقلبات وكوارث طبيعية كالفيضانات، والسيول... الخ.

إن جسم الإنسان هو أمة كبيرة، يتعرض لشتى الوافدات الخارجية من أحياء دقيقة مثل الفيروسات والجراثيم والأوالي والفطور، سواء أتت إلى هذا الجسم من الخارج؛ من الهواء المستنشق، أو عن طريق السبيل المعوي، أو الجلد والأغشية المخاطية الأخرى، ولكن الجسم ــ مثل أي دولة ــ له نظم دفاعاته الذي يمنع هذه الأحياء الدقيقة وغيرها من العبث بأنسجته وخلاياه، وإحداث أمراض قد تكون عاصفة أحياناً، وتحطم هذا الكيان وتنتهي الحياة، فالجسم السليم مزود بهذه النظم الدفاعية التي تقيه شر كل العوامل الخارجية والداخلية الضارة به، وهي كثيرة متنوعة، تماماً ككثرة أنواع الوافدات الضارة بالجسم، وهي في الحالة السوية قادرة على التعامل مع أعداء الجسم وقهرها والتغلب عليها..

إن مقدرة الجسم على مقاومة الأحياء الدقيقة والذيفانات وبعض المركبات الغريبة على الجسم، والتي يمكن أن تضره وتُؤذيه، هي ما يطلق علية بشكل عام بالمناعة، ولكن يمكن تعريف المناعة بشكل أكثر شمولا عليٍ أنها مختلف الطرق التي يتجاوب بها الجسم نحو بعض المركبات والعناصر الغريبة ــ وأحياناً بعض مكونات الجسم نفسه ــ والتي تكون بتماس مباشر مع الأنسجة، في محاولة من الجسم للتخلص من هذه المركبات والعناصر، وإبطال تأثيرها الضار.

ولقد قسمت المناعة إلى نوعين رئيسين:

أولاً ـ المناعة غير النوعية Non specific immunity

ويطلق عليها أحياناً بالمناعة الطبيعية natural immunity أو أحيانا أخرى تدعى بالمناعة المتأصلة innate immunity. تتميز المناعة الطبيعية بأنها موجودة مع الإنسان منذ الولادة. وهذا النوع من المناعة غير نوعي ضد كائنات حية ممرضة معينة، ولكن يحمي الجسم ضد غزو كل الكائنات والمواد الغريبة عنه بشكل عام دون تخصص. تشمل هذه الوسائل المناعية الطبيعية:

آ- مقاومة الجلد والأغشية المخاطية لغزو الكائنات الحية الدقيقة.

ب- بلعمة الكائنات الحية، إذا تمكنت من غزو الجسم ــ رغم مقاومة الجلد والأغشية المخاطية ــ وذلك عن طريق كريات الدم البيضاء والبلاعم المختلفة.

ج- إبطال فعالية الكائنات الحية الدقيقة عن طريق مركبات كيميائية موجودة بشكل طبيعي في الجسم، وذلك باتحادها معها وبالتالي إبطال مفعولها مثل جهاز المتممة أو تحليل وتفكيك هذه الأحياء الدقيقة مثل الليزوزومات lysozymes، أو تدمير هذه الأجسام الغازية، أو المساعدة على تدميرها مثل كثير من بروتينات وبوليبيبتيدات البلازما (وسيذكر ذلك تفصيلا في الفصول اللاحقة).

د- قتل الأحياء الدقيقة في العصارات التي تفرزها بعض الأغشية المخاطية كحموضة المعدة، والتي تعمل كعائق يقتل معظم الجراثيم الداخلة عن طريق السبيل الهضمي.

ثانياً ـ المناعة النوعية Specific immunity

وتدعى هذه المناعة أيضاً بالمناعة المكتسبة aquired immunity وهي كما يبين اسمها لا توجد بشكل متأصل منذ ولادة الإنسان، ولكنها تنشأ أو تكتسب بعد تعرض الجسم للكائن الحي أو المادة الضارة بالجسم، وحينما تتكون هذه المناعة ضد هذا الكائن الوافد، فغالباً ما تكون مناعة شديدة، وقادرة على حماية الجسم ضد هذا الوافد الضار.

وتنقسم المناعة المكتسبة إلى نمطين أساسيين:

1. **المناعة الخلطية humoral immunity** ، أو أحياناً يطلق عليها مناعة الخلايا البائية B cell immunity، وفي هذا النوع من المناعة يكوّن الجسم عن طريق تفعيل الخلايا اللمفاوية البائية، أضداداً antibodies تتحد مع الكائنات الحية الدقيقة أو المركبات الغريبة والضارة بالجسم ــ(وأحياناً أنسجة الجسم نفسه)ــ وتدمرها وتخربها،وتبطل مفعولها.

2. **المناعة بتواسط الخلايا Cell-mediated immunity**، أو تسمى أحياناً بمناعة الخلايا التائية، وهذا النمط من المناعة يعمل على تكوين نسائل كبيرة ومتعددة من الخلايا اللمفاوية التي تتعرف على أي وافد غريب عن الجسم وتهاجمه.

بقي أن نذكر أن العلوم الطبية جميعها تتقدم بخطى سريعة، وخاصة في العقود الأخيرة، إلا أن ما يمكن وصفه بالنسبة لعلم المناعة أنه انفجار علمي وتقني حقيقيين، فرغم أن هذا العلم يعتبر حديثاً، إلا أن الثورة العلمية والمعلومات التي تشمل فروع المناعة كالسيل الدافق، وقد عزز هذا الانفجار العلمي في السنوات العشر الأخيرة، اكتشاف مرض نقص المناعة المكتسبة، وإلى حد أقل داء لايم Lyme disease ، وأهم من ذلك تداخل علم المناعة ــ وبشكل مباشر أو غير مباشر ــ في العلوم الطبية جميعها، ومن أجل ذلك أصبح الاهتمام بدراسة أساسيات علم المناعة، أحد أهم الفروع في مناهج التدريس في كليات الطب.

2

المناعة غير النوعية

هناك بعض الحقائق التي تتصف بها المناعة غير النوعية وتشمل:

1. تتحكم فيها العوامل الوراثية، وكذلك جهاز الغدد الصم.
2. تتأثر المناعة غير النوعية بعوامل كثيرة مثل العمر، والتغذية،والعوامل البيئية، والتداوي.
3. هناك بعض العوامل التي تُنَشّط من المناعة غير النوعية مثل ارتفاع درجة الحرارة، والتمارين الرياضية وبعض الأدوية.. الخ.
4. تتضمن المناعة غير النوعية الآليات المهمة التالية:

آ- البلعمة Phagocytosis .

ب- استخدام جهاز المتممة compliment system .

ج- آليات الالتهاب inflammation .

د- استخدام الحاجز الظهاري epithelial barrier .

أولاً . البلعمة

البلعمة هي أحد أهم الوظائف للمناعة غير النوعية، وتعني مقدرة بعض الخلايا الخاصة على التعرف على الأجسام الغريبة عن الجسم والضارة به، وبلعمتها ومن ثم تدميرها عن طريق تحليلها أنظيمياً داخل هذه الخلايا. تضم هذه الخلايا، العدلات المفصصة النواة

(PNL) polymorph nuclear leukocytes، ووحيدات النوى monocytes. يقدر عمر (PNL) منذ خروجها من نقي العظام إلى الدم المحيطي بعدة ساعات (4-8 ساعات)، ثم تخرج من السرير الوعائي إلى النُّسجْ حيث يقدر عمرها هناك بعدة أيام (4-5 أيام). أما وحيدات النوى فتبقى في الدم المحيطي من 10-20 ساعة قبل أن تعبر جدر الشعيرات إلى الأنسجة وتتحول إلى خلايا كبيرة جداً، تسمى بلاعم نسيجية tissue macrophages، وتبقى على هذا الشكل مدة طويلة (أشهر أو سنوات) حتى تقوم بمهمتها في بلعمة الكائنات الحية الغازية لهذه النسج.

كيف تتم عملية البلعمة

آ- **عملية التحضير**: في وجود الجسم الغريب أو الكائن الحي أو النسيج المخرب، تبدأ عملية البلعمة، تنشط الخلايا البلعمية، وتزداد على سطحها المستقبلات المختلفة والتي تتيح التصاق هذا الخلايا، بالكائنات الحية الغازية.

ب- **الانجذاب الكيميائي Chemotaxis**: هي مقدرة انجذاب خلايا البلعمة نحو مكان الأذية النسيجية أو الأحياء الدقيقة، وذلك بسبب تكون أو إفراز مركبات كيميائية نتيجة التخرب النسيجي أو الكائنات الحية.

ج- **عملية البلعمة**: تتم عملية البلعمة عن طريق الحركة الأميبائية ameboid motion النشيطة، حيث تلتف استطالات من الخلايا البلعمية حول الكائنات الدقيقة، وتصيرها داخلها، ويساعد على هذه العملية وجود الطاهيات opsonins وكذلك عناصر المتممة compliment.

د- **عملية الهضم**: إن الجُسيمْ المبلعم phagosome داخل خلايا البلعمة يتعرض لعملية هضم بوساطة مجموعة من الأنظيمات.

تموت الخلية (PNL) بعد ذلك. ولكن قد لا تموت جميع الجراثيم نتيجة عملية الهضم، وعند موت العدلات تخرج هذه الجراثيم محدثة التهاباً ثانوياً.

ثانيا . استخدام جهاز المتممة

تتكون مجموعة المتممة من العديد من البروتينات، والتي تعمل كطلائع أنظيمات غير فعالة في الحالة السوية، ولكن تحت ظروف خاصة يتم تفعيلها بأحد طريقين: إما الطريق المدرسي (أو الكلاسيكي) classical، أو الطريق البديل alternate وسيتم في فصل لاحق شرح ذلك بشيء من التفصيل. ولكن يكفي هنا أن نذكر أهم التأثيرات الحيوية التي يلعبها جهاز المتممة في مجال المناعة غير النوعية والتي من شأنها التخلص أو التدمير أوحلّ الكائنات الحية الدقيقة، وتشمل هذه التأثيرات الحيوية ما يلي:

- الانجذاب الكيميائي chemataxis وتساعد على حدوثه C5a.
- الحل lysis، أي حل الأحياء الدقيقة ويقوم به المعقد المكون من (C5b - 789).
- تنشيط الخلايا البدئية والاسسات عن طريق C5b. C4a. C3a.
- المساعدة على الطهاية opsonization والبلعمة بوساطة C3b.
- كما تساعد عوامل متممة على تراص الكائنات الحية والحمات .
- وأخيراً تثير بعض عوامل المتممة الآلية الالتهابية في موضع الأذية النسيجية.

ثالثا . آليات الالتهاب

الالتهاب هو رد فعل الأنسجة نحو أي أذية سواء كانت بسبب هجوم كائن حي، أو التعرض للسموم والمواد الكيميائية، أو رضح trauma ، أو حرارة الخ. ويتميز الالتهاب بالملامح الخمس التالية (الألم، الحرارة، الاحمرار، التورم، وأخيراً فقد الوظيفة أحياناً).

اما أحداث الالتهاب فتتميز ب:

1. **حدثيات وعائية:** فأول ما يحدث هو توسع وعائي موضعي للشعيرات الدموية والوُرَيدات venules مما يؤدي إلى تبيُّغ تفاعلي reactive hypermia، ونتيجة لذلك يزداد نزوح البلازما من الأوعية إلى خارجها مما يجعل الدم أكثر لزوجة viscous، وهذا بدوره يؤدي إلى تباطؤ جريان الدم وركوده موضعياً، بجانب ذلك.

2. **تتكون نضحات exudate**: غنية بالخلايا البلعمية والبلازما بكل محتواها.

3. **يتجلط مولد الفيبرين Fibrinogen** الموجود في البلازما ويتكون الفيبرين، ويُكوِّن حاجزاً لمنع انتشار الكائنات الحية أو المواد المؤذية عن حدود مكان الالتهاب.

إن المنتجات النسيجية المتكونة بسبب الأذية، والتي تؤهب إلى الحدثيات الالتهابية تشمل مركبات كثيرة جداً مثل الهيستامين، والبروستُغلاندينات، والبراديكينين، ومنتجات تنشيط جملة المتممة، واللمفوكينات الخ، بعض هذه المنتجات أوكلها تجذب الخلايا البلعمية، والتي تحاول التخلص من الوافدات المؤذية، وكذلك نواتج الأذية النسيجية.

بجانب الأحداث الوعائية التي تشاهد في مسار العملية الالتهابية، فإن هناك استجابة خلوية، وتشمل ثلاثة أنواع من الخلايا البيضاء: المحببات granulocytes، وحيدات النوى والبلعميات الكبرية macrophages، وأخيراً اللمفاويات ـــ والخلايا المصورية plasma cells. تحتوي النضحات الخلوية في البدء على العدلات وفي مرحلة لاحقة على وحيدات النوى.

رابعاً. مكونات المصل المساعدة في المناعة غير النوعية

توجد في البلازما الكثير من المكونات غير النوعية، والتي تمتلك خواص مضادة للجراثيم، وتتضمن بشكل عام:

آ- الليزوزومات Lysozymes، والبروبردين Properdin.

ب- السيتوكينات Cytokines.

ج- الأضداد الطبيعية natural antibodies، وبروتينات الطور الحاد.

آ. الليزوزومات

هي أنظيمات موجودة في أنواع كثيرة من الخلايا، كما وجدت في بعض سوائل الجسم مثل اللعاب والدموع، تستطيع هذه الأنظيمات تحليل غشاء الجراثيم وبالتالي قتل هذه الجراثيم، أما البروبردين Properdin فهو بروتين موجود في البلازما، يعمل على قتل

الجراثيم والفيروسات في وجود المتممة C3 وعنصر المغنيزيوم. ويوجد أيضاً مادة أخرى في البلازما لها مفعول مضاد للجراثيم تدعى بيتاليزين Beta lysin، وربما تؤدي عملها عن طريق تخريب أو تحطيم جدار الجراثيم.

ب. السيتوكينات Cytokines

هي*مجموعة من المركبات التي تعمل بشكل عام كأضداد للجراثيم والأحياء الدقيقة الأخرى وتشمل الإنترفيرون Interferon، مجموعة الأنترلوكينات interleukin، والعامل النخري للأورام Tumour Necrosis Factor.

تتكون مجموعة الإنترفيرونات (IFN) من عائلة كبيرة من البروتينات السكرية glycoproteins، ذات مفعول مضاد للفيروسات، وذلك بمنع تصنيع الرنا RNA الفيروسي، تتكون هذه العائلة من ثلاث أنواع من الإنترفيرونات (γ IFN , β IFN , α IFN).

أما مجموعة الإنترلوكينات (IL)، فهي مجموعة كبيرة من المركبات التي تنتجها الخلايا المختلفة للجهاز المناعي وبعض الخلايا الأخرى، وأهم هذه المركبات، مجموعة انترلوكين-1 (IL.1) ،وتنتجها البلعميات ووحيدات النوى المنشطة، وهذه المجموعة لها وظيفة تنظيمية لعمليات المناعة، كما أن لها بعض المفعول الصماوي. هناك أيضاً مجموعة أنترلوكين-6 (IL6)، والتي تصنعها خلايا مختلفة من الجسم كاستجابة ل (IL-1)، وأخيراً مجموعة انترلوكين-8 (IL8) وتعتبر العوامل الوسيطة لآليات العمليات الالتهابية.

أما العامل النخري للأورام (TNF)، فهو بروتين تصنعه الكثير من خلايا الجسم المختلفة، ويعتبر هو الوسيط الأساس الذي تفرزه هذه الخلايا استجابة للجراثيم سلبية الغرام، بل ربما لكثير من الجراثيم الأخرى.

ج. الأضداد الطبيعية natural antibodies ، وبروتينات الطور الحاد

الأضداد الطبيعية هي تلك الأضداد الموجودة في جسم الإنسان دون تعرض مسبق للمستضد النوعي لها. توجد عدة فرضيات تشرح وجود هذه الأضداد منها العوامل

* موسوعة سهامي وموكسهام للأمراض الباطنية ـــ ترجمة سيد الحديدي، محمود طه وعبد الرحمن العمر ـــ حلب، دار القلم العربي 1996 ص78.

الوراثية، والتصالب مع مستضدات لها نفس الأماكن المحددة لتكوين هذه الأضداد، وأهم فرضية وأكثرها قبولا، أن المستضدات قد دخلت الجسم دون إدراك الثوي، وأدت إلى تصنيع هذه الأضداد.

بالنسبة لبروتينات الطور الحاد، فهي مجموعة من البروتينات التي تصنع في الكبد بشكل أساسي، ويكون العامل المحرض لتصنيعها هي أذية الأنسجة بأي سبب سواء الخمج بأنواع مختلفة من الأحياء الدقيقة، أوالآليات الالتهابية المختلفة، سواء الكيميائية أو الفيزيائية أو حتى الأورام، تشمل هذه البروتينات ألفا -2- الغلوبلينات الكبرّية alpha - 2 macroglobulin، ألفا–1 أنتي تربسين ∝1 antitripsin، CRP، الهابتوغلوبين، السيريولوبلازمين Ceruloplasmin، الفيبرينوجين الخ، ويبدو أن كلا من هذه البروتينات يلعب دوراً ما في العملية الالتهابية وأيضاً في الآلية المناعية غير النوعية.

3

المناعة المكتسبة أو النوعية

تعاريف وصفات عامة

هي مجموعة من التفاعلات التي تحدث في الجسم استجابة لدخول مستضد غريب، أو بمعنى آخر المقدرة على تكوين مناعة نوعية ضد عوامل غازية مثل الأحياء الدقيقة كالجراثيم والفيروسات والزيفانات، والبروتينات أو النسج الغريبة عن الجسم، بأن تُكوّن لها أضداداً نوعية، وأن تحسس sensitize بعض الخلايا اللمفاوية لهذا المستضد.

إذا تعرض الجسم لخمج ما فإن المناعة الناتجة تسمى بالمناعة الفاعلة active وهذا الخمج يحرض تكوين اضداد نوعية تجاهه، ولكن تسمى المناعة منفعلة passive، إذا أعطيت الأضداد إلى الجسم لتقيه بصفة مؤقتة من الخمج النوعي لهذه الأضداد.

إن تعبير المناعة المتصالبة cross immunity تعني أن الإصابة بخمج معين قد يحدث مناعة ضد خمج آخر، وذلك حينما تكون هناك صفات مستضدية مشتركة بين العوامل الخمجية.

إن مقدار المناعة الناتجة من دخول مستضد إلى الجسم، ومدى ما تكونه من حماية ضد هذا المستضد يعتمد على عوامل كثيرة منها حجم الخمج (المستضد) الغازي للجسم، والطريق الذي دخل منه، ونوعه، وفوعته الخ. ومن الجدير بالذكر أن المناعة الفاعلة active immunity قد تحدث مع إخماج الجسم بأحد الأحياء الدقيقة، سواء أدى ذلك الخمج إلى مرض سريري أو لم يظهر سريرياً (تحت سريري subclinical)، بل قد يحدث نتيجة عملية التلقيح vaccination إما بأحياء دقيقة حية live أو مضعفة attenuated أو مقتولة killed أو أجزاء من هذه الأحياء الدقيقة (مستضدات antigens)، وأخيراً من زيفانات هذه الجراثيم.

وكما سبق وأشرنا فإن استجابة الجسم نحو دخول هذه العضيات أو المستضدات يأخذ شكلين مهمين، إما بإحداث مناعة خلطية humoral immunity، والتي تشمل تكوين أضداد نوعية لهذه المستضدات، أو الأحياء الدقيقة، والنوع الثاني هو تأمين المناعة الخلوية cell mediated immunity. وسنحاول أن نلخص في هذا الفصل الملامح والصفات لكل نوع من هذه الاستجابات.

آ. المناعة الخلطية Humoral immunity

لقد سبق وُعِّرفَتْ المناعة الخلطية بأنها أحد أنواع المناعة الفاعلة والتي عن طريقها يستطيع الجسم تكوين جزيئات يطلق عليها الأضداد antibodies استجابة لوجود جزئيات غريبة (عضيات أو أحياء دقيقة) تسمى بشكل عام المستضدات antigens، وحتى يمكن الإلمام وفهم المناعة الخلطية لا بد من التعرف على صفات وملامح كل من المستضدات والأضداد.

المستضدات Antigens

وقد يطلق عليها أيضاً المستمنعات immunogens لأن الجسم يستجيب حين التعرف عليها برد فعل مناعي وهو تكوين الأضداد. وللمستضدات بعض الصفات المميزة والتي تكسبها صفة الاستمناع immunogenicity .

1. **من ناحية التركيب الكيميائي للمستضدات**

فتشمل الملامح التالية:

آ- غالباً ما تتكون من جزيئات بروتينية أو جزيئات كبيرة من عديد السكريد.

ب- الليبيدات غالباً ليس لها صفة الاستمناع (مستضدات ضعيفة)، وكذلك الحموض النووية nucleic acids أو المواد الكربوهيدراتية إلا إذا اتحدت مع جزيء بروتيني أو عديد السكريد.

ج- تتكون عادة المستضدات الموجودة على سطح الخلايا من خليط من الزمر الكيميائية المختلفة.

2. العوامل التي تحدد الاستمناع

ليس من المعروف تماماً ما الذي يجعل مادة ما تعمل كمستضد، وما الذي يحدد مدى قدرتها على الاستمناع، ولكن قد تلعب الصفات التالية بعض الدور في ذلك:

آ– كون المادة غريبة عن الجسم، أو على الأقل عدم مقدرة الجسم على التعرف عليها كونها من الذات (self).

ب– حجم الجزئ، فيجب أن يزداد الوزن الجزيئي عن 10 كيلودالتون.

ج– العوامل الأخرى: تشمل جرعة المستضد، وطريق ووقت دخوله إلى الجسم، التركيب الكيميائي وتعقيد الجزئ.. الخ.

3. من ناحية بعض التعاريف التي تتعلق بالمستضد

آ– الناشبة hapten: هو جزء صغير ليس له المقدرة على الاستمناع (لا يعمل مستضد)، ولكن إذا اقترن coupled مع جزء آخر أكبر منه، استطاع الجسم أن يتعرف على الناشبة ويكون لها الضد النوعي. وتستطيع النواشب أن ترتبط bind مع الأضداد النوعية التي تكونت مسبقاً لها.

ب– ابيتوب Epitope: إنه الجزء الخاص والمحدد من المستضد والذي يتكون عادة من 4-6 حموض أمينية أو زمر سكرية، والذي يحدد التفاعل المناعي، وهو المكان الذي يتحد بشكل نوعي specific مع الضد الخاص به. وقد يوجد على سطح الكائن الحي عدد من الابيتوبات epitopes، كل واحد منها يُكوِّن في الجسم ضده الخاص Specific - antibody .

الأضداد Antibodies

تُعَرَّف الأضداد على أنها الجزيئات البروتينية التي يكونها الجسم استجابة لتنبيه مستضدي، والتي تملك المقدرة على الارتباط بشكل نوعي مع المستضد الذي أدى إلى تكوينها، وتدعى هذه الأضداد بالغلوبلينات المناعية Immunoglobulins.

منتدى إقرأ الثقافي

1. البنية الكيميائية للأضداد

آ- بروتينات سكرية، يتكون الجزيء من 4 سلاسل عديدة الببتيد، اثنان منها تدعى السلاسل الخفيفة، والآخران السلاسل الثقيلة light & heavy chains والجزيء ذو بنية متناظرة ويأخذ شكل الحرف Y.

ب- تتحد السلاسل بروابط كبريتية مزدوجة disulphide bonds وعددها بين 1-14 بين السلاسل الثقيلة وواحد فقط بين السلاسل الخفيفة والثقيلة.

ج- هناك نوعان من السلاسل الخفيفة، لامبدا (L) وكبًّا (K) والجزء الواحد من الغلوبلين المناعي يحتوي على زوج متشابه من السلاسل الثقيلة.

د- يمكن تجزئة جزيء الغلوبلين المناعي بوساطة الأنظيمات (البابين papain أوالببسين pepsin) إلى شُدف Fragments يطلق على أحدها:

Fc وهي التي تحدد الملامح والصفات الحيوية للجزيء.

Fab وهي المنطقة المسؤولة عن الاتحاد مع المستضد.

هـ- تقسم الغلوبلينات المناعية إلى خمسة أنماط حسب السلسلتين الثقيلتين: (IgM . IgE . IgG . IgD . IgA).

منتدى اقرأ الثقافي

2. تقسيم السلاسل إلى مناطق حيوية Biologic domains

في كلٍّ من السلسلتين الخفيفة والثقيلة توجد مناطق حيوية:

آ- **السلسلة الخفيفة:** فيها منطقة متغيرة واحدة (V_L) ومنطقة ثابتة واحدة (C_L).

ب- **السلسلة الثقيلة:** فيها منطقة متغيرة واحدة (V_H) وغالباً ثلاث مناطق ثابتة ($C_H III$. $C_H II$. $C_H I$) المنطقة المتغيرة سواء من السلاسل الخفيفة أو الثقيلة، تمثل منطقة اتحاد المستضد بالضد.

ولكن لكل من المناطق الثابتة وظيفة حيوية تختلف من منطقة إلى أخرى.

3. وظيفة الغلوبلينات المناعية بشكل عام

إن الوظيفة العامة للغلوبلينات المناعية تتضمن بشكل عام محاولة تعادل المواد السامة، حتى تساعد على بلعمتها، كما تساعد على قتل الأحياء الدقيقة في مسار التخلص منها،

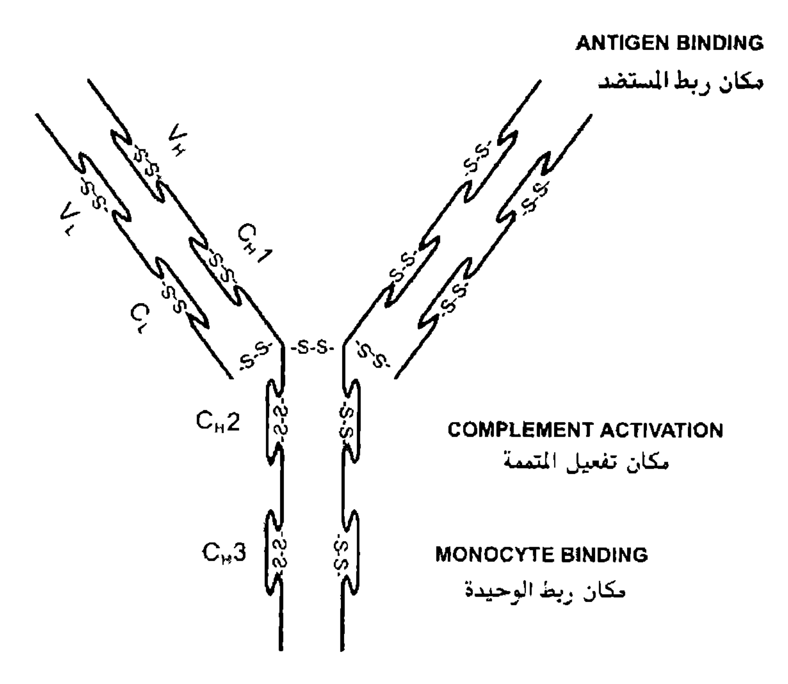
كذلك تتحد هذه الأضداد مع المستضدات المتواجدة على سطح الخلايا مهيئة إياها لعملية هدم وتحطيم هذه الخلايا.

وصف لأنواع الغلوبلينات المناعية

توجد خمسة أنواع من الأضداد IgG .IgM .IgA .IgD .IgE.

والجدول التالي يعطي الصفات العامة لهذه الأنواع

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
الوزن الجزيئي (دالتون) ≅	15000	90000	15000	180000	190000
معامل التثفل S_{w20} ≅	7	19 - 18	14 - 6.6	7	8
٪ الجزيء السكري	3.5 - 22	14 - 7	9 - 7.5	13 - 12	12 - 11
التركيز في الدم (مغ/100 مل)	1500 - 1000	125 - 100	250 - 200	3	0.05 - 0.01
تثبيت المتممة (السبيل المدرسي)	+	+++	–	–	–
عبور المشيمة	+	–	–	–	–
عدد تحت الأنواع subclasses	4	2	2	–	–
عدد المناطق الحيوية domains	4	5	4	4	5
العمر النصفي في الدم (يوم)	23 - 21	6 - 5	6 - 5	8 - 2	5 - 1



الشكل (1): الشكل العام لجزئ الغلوبلين المناعي ـ ويتكون من سلسلتين خفيفتين وسلسلتين ثقيلتين ـ ويظهر أماكن اتحاد المستضد

ويفضل أن نعطي نبذة مختصرة عن كل نوع من هذه الغلوبلينات المناعية

الغلوبلين المناعي G(IgG)

- يمثل حوالي 80% من جملة الغلوبلينات المناعية في الدم.
- يوجد منه أربع تحت أصناف subclasses (Ig G1 إلى Ig G4) اعتماداً على نوع الرابطة الكبريتية المزدوجة disulphide bond . وكذلك على خاصية الارتباط بالبالعات والمتممة.
- معظم IgG الموجودة في دم حديث الولادة مصدره دم الأم.
- يزداد مستوى IgG بعد 3-6 شهور من الولادة ليصل إلى مستواه في الكاهل عند حوالي 7 سنوات.

الغلوبلين المناعي M (IgM)

- يتكون هذا الجزيء من 5 وحدات pentamer ، وتتكون كل وحدة كالعادة من سلسلتين ثقيلتين (M) وسلسلتين خفيفتين إما (L or K) .
- تربط الوحدات مع بعضها سلسلة تسمى (J)، وتسمى سلسلة التمفصل hinge .
- يمكن لشكل جزيء IgM أن يتغير (ليأخذ أشكالا متعددة) بسبب وجود مناطق التمفصل.
- دائماً يظهر IgM حين التعرض لأي تنبيه مناعي أولي. ولكن إذا تعرض مرة ثانية لنفس المنبه المناعي (التنبيه الثانوي) يرتفع IgM أولا ثم يبدأ في الاختفاء مع بداية ارتفاع IgG.
- هناك بعض الأضداد التي تتكون أساساً من هذا النوع من الغلوبلينات المناعية IgM مثل أضداد وازرمان، العامل الرثواني RF ، الأضداد المستغيرة heterophil antibodies ، الراصات الباردة cold agglutinin الخ.
- لا تنتقل IgM عبر المشيمة.
- هناك نمطين من IgM اعتماداً على تغير بسيط في السلاسل الثقيلة (IgM1 , IgM2).
- يطلق عليه أحياناً الغلوبلين الكبري macroglobulin .

الغلوبلين المناعي A (IgA)

- يوجد نوعين من IgA أحدهما (المصلي IgA) والآخر (IgA الإفرازي) serum IgA، secretory IgA .
- النوع المصلي: لا يعرف وظيفته بشكل تام.
- النوع الإفرازي: تصنعه الخلايا المصورية plasma cells والمتواجدة في خلايا الغدد الظهارية المبطنة للسبيل التنفسي والسبيل الهضمي ويُفرز أيضاً مع اللبأ colustrum والدموع الخ.
- IgA الإفرازي: يتكون من وحدتين تربطهما سلسلة تمفصل J .

- لا يُفَعِّل IgA activate السبيل المدرسي classical للمتممة ولكنه يُفعّل السبيل البديل alternative.
- حينما لا يوجد IgA لدى شخص فإنه سيعاني من الأخماج خاصة في الأغشية المخاطية، والتأتّب atopy، وبعض أمراض المناعة الذاتية.

الغلوبلين المناعي D (IgD)

- يعرف القليل جداً عن وظائف هذا الغلوبلين المناعي.
- يوجد بكمية قليلة جداً في المصل (حوالي 3 مغ / 100مل)
- العمر النصفي له 2-3 أيام.
- لا يتحمل الحرارة، ولا الحموضة الشديدة.

الغلوبلين المناعي E (IgE)

- لقد أطلق عليه أول اكتشافه الراجنة reagin لعلاقته بالحساسية.
- يتميز بأن المستضدات المحرضة على حدوث الأرجية تؤدي إلى تكوينه.
- لا يعبر المشيمة.
- يتأثر بالحرارة.
- لا يعطي التفاعلات التي تعطيها الغلوبلينات المناعية الأخرى في الزجاج in vitro مثل الترسيب، والتراص، وتثبيت المتممة.

ب. المناعة الخلوية Cell mediated immunity

الخلايا الفاعلة في المناعة المكتسبة

تشمل هذه الخلايا: الخلايا العارضة للمستضدات Antigen presenting cells (APC)، اللمفاويات (T + B)، الخلايا المصورية plasma cells، الخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer (NK)، العدلات neutrophils، الحمضات والأسسات.

1. **الخلايا العارضة للمستضدت**

- تشمل البلاعم macrophage، وحيدات النوى، وبعض خلايا الجهاز الشبكي البطاني مثل خلايا كوبفر في الكبد Kupffer cells والدبق الصغري microglial cells في الجهاز العصبي، وخلايا لانغر هانز في الجلد ... الخ.
- تستطيع هذه الخلايا أن تحيط وتبلعم في داخلها وتطهي الجسم الغريب ثم تعرضه present أو تعرض أجزاء منه على سطحها.
- يوجد على سطحها بعض المستقبلات الهامة في عملية البلعمة مثل مستقبلات C3b وFc.
- تفرز هذه الخلايا مادة انترلوكين- 1 (IL - 1).

2. **الخلايا اللمفاوية T**

- تتطور هذه الخلايا في داخل التوتة. وتتخصص إلى أنواع، وذلك بتكوين مستقبلات معينة عليها (ستشرح فيما بعد).
- تمثل هذه الخلايا 80% من اللمفاويات الموجودة في الدوران.
- تقع وظائف هذه الخلايا تحت مجموعتين:

آ- الوظيفة الفاعلة: حلّ الخلايا المخموجة بالفيروسات cytolysis وكذلك الخلايا الورمية كما تفرز اللمفوكينات Lymphokines.

ب- الوظيفة التنظيمية: تنظيم عمل الخلايا الأخرى من خلايا النظام المناعي.

- حسب مجموعة المستقبلات المسماة (عناقيد التمايز Clusters of differentiation) أو باختصار (CD)، وقسمت الخلايا التائية إلى مجموعتين:

آ- الخلايا T المساعدة: ويوجد على سطحها CD4 . CD3 . CD2 (65% من مجموع الخلايا T). ولها علاقة بـ MHC II .

ب- الخلايا الكابتة suppressor: وتسمى أحياناً T السامة للخلايا (Tc) أو cytotoxic وعليها المستقبلات CD2.CD3.CD8. أي أن الفرق بين المجموعتين هو CD4 في الخلايا T المساعدة، CD8 في الخلايا Tc السامة للخلايا (35% من الخلايا T). لها علاقة MHC I.

- كما يوجد على الخلايا T مستقبلات خاصة أخرى تسمى مستقبلات خلايا T Receptors (TCR)، وقد يوجد مستقبلات لـــ Fc وكذلك C3b.

3. الخلايا اللمفاوية B

- تمثل حوالي 5-15% من الخلايا اللمفاوية في الدوران.
- يوجد على سطحها جزيئات الغلوبلينات المناعية السطحية (Surface Ig (Sig)) وتقسم إلى مجموعات حسب نوع الغلوبلين المناعي الموجود على السطح.
- لهذه الخلايا المقدرة على التحول من مفرز لنوع معين من الغلوبلينات المناعية إلى نوع آخر.
- حينما يتحد المستضد على سطح الخلية B تحدث عملية تغطية له Capping بجزء من الخلية، وتنتهي العملية باحتوائه داخل الخلية، هذه الخاصة تنفرد بها الخلايا B
- تتحول الخلايا B في النهاية إلى الخلية المصورية.
- على سطح الخلية B (بجانب الغلوبلينات المناعية) مجموعة كبيرة من المستقبلات الأخرى مثل CD19. CD20. CD21. C3d. ... إلخ وتفقد معظم هذه المستقبلات عند تحول الخلية B إلى الخلية المصورية plasma cell .

4. الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer Cells

- خلايا لمفاوية كبيرة ومحببة، توجد في الدم دون ما حاجة إلى منبه تمنيعي immunologic stimulus.
- هذه الخلايا سامة نحو أهداف كثيرة مثل الخلايا المخموجة بالفيروسات والخلايا الورمية ... الخ
- هذه الخلايا غير محددة بمجموعة MHC أي أنها تستطيع أن تهاجم خلايا دون وجود MHC المماثل لها (مثل خلايا T).

5. الخلايا البيضاء المحببة granular leukocytes

هي مجموعة من الخلايا، تشمل العدلات Neutrophils والحمضات Eosinophils، والأسسات Basophils وجميع هذه الخلايا لها المقدرة أن تتسلل من الشعيرات الدموية، خارجة إلى ما بين خلايا الأنسجة المختلفة، وتلعب دوراً مهماً في العملية الالتهابية.

تقوم العدلات بلعمة الجسيمات الغريبة، وخاصة إذا كانت مغلفة بالأضداد أو عناصر المتممة، أما وظيفة الحمضات الأساسية، فربما تتضمن قتل الجراثيم التي تهاجم الأنسجة وذلك بإفراز محتويات حبيباتها السامة لهذه الجراثيم، كما تلعب دوراً في العملية الأرجية. أما الخلايا الأسسة والخلايا البدينة mast cells فيوجد على سطوحها مستقبلات ال Fc للأضداد من نمط IgE ، بمعنى أنها تستطيع الاتحاد مع هذه الأضداد ـــ فإذا حدث هذا الاتحاد عن طريق وجود مادة مؤرجة، فإنها تحفز هذه الخلايا على إفراز الهيستامين ومواد أخرى لها نشاط حيوي ـــ مؤدية إلى المظاهر الأرجية allergies.

ج . لمحة عن المستقبلات والواسمات الموجودة على سطح الخلايا فيما يخص الجهاز المناعي

أثناء تمايز الخلايا المناعية خاصة اللمفاوية T، B ـــ يتكون على سطوحها بعض المجموعات الكيميائية التي يمكن بها تمييز هذه الخلايا عن بعضها، وبالتالي تعتبر كواسمات لهذه الخلايا ـــ كما أن لوجود هذه المجموعات الكيميائية دوراً مهماً جداً في تقسيم هذه الخلايا إلى مجموعات ذات وظائف خاصة ومميزة.

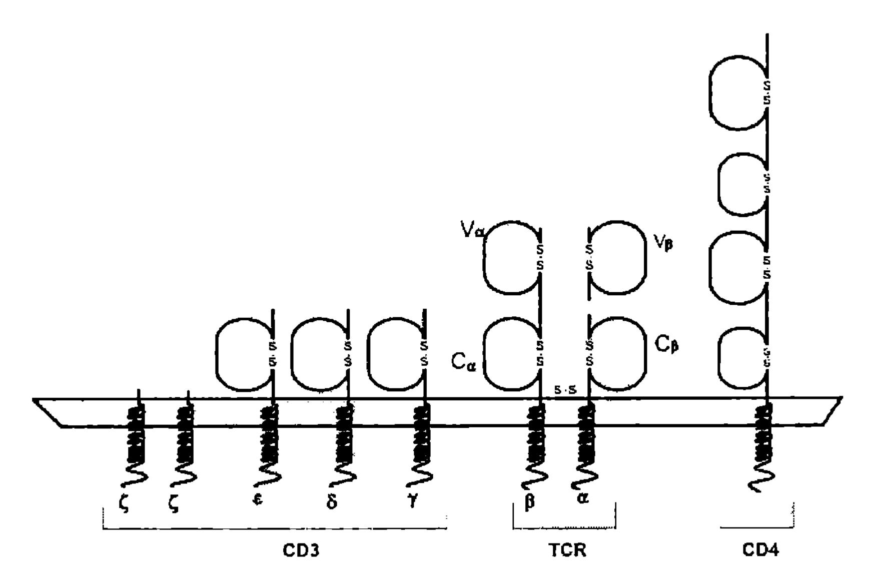
ورغم أن هذا الموضوع متسع جداً، ومعقد جداً ـــ فقد آثرت أن أعطي لمحة بسيطة وميسرة للتعرف عليه ـــ حتى يمكن فهم المواضيع التي تذكر فيها هذه المركبات في الكتب المتخصصة.

أولاً . مجموعات عناقيد التمايز Clusters of Differentiation(CD)

إن الخلايا اللمفاوية (سواء T أو B) تبدأ من خلية جذعية stem cell وتمر في مجموعة من المراحل التطورية Ontogeny حتى تصل إلى الخلية البالغة mature cell كاملة الوظيفة ـــ تتم هذه المراحل التطورية بالنسبة للخلية اللمفاوية T في التوتة وبالنسبة للخلية B في نقي العظم.

أثناء هذا التطور تظهر على سطح الخلية بعض المجموعات الكيميائية، أهمها مجموعة البروتينات السكرية في شكل تجمعات عنقودية clusters، أطلق عليها عناقيد التمايز Custers of differentiation واختصاراً وضع لها الرمز (CD)، وقد استطاع الباحثون معرفة التركيب الكيميائي لهذه العناقيد ووجد أنها أنواع مختلفة أعطيت أرقاماً.

$CD_2.CD_3.CD_4.CD_8$. (انظر الشكل 2).



الشكل (2) : مستقبلات خلايا T وتشمل عناقيد التمايز CD_3، CD_4، أو CD_8 بجانب TCR.

تظهر CD_4 على الخلايا T المساعدة وترتبط مع مستضدات التوافق النسيجي - المجموعة II . وهي موجودة على الخلايا العارضة للمستضدات.

أما DC8 فتوجد على اللمفاويات T السامة للخلايا - ولها القدرة على الارتباط بمستضدات التوافق النسيجي المجموعة I والموجودة على سطح جميع الخلايا المنواة.

ولقد وجد أن هذه المجموعات الكيميائية تعمل في الغالب كمستقبلات على سطح الخلايا اللمفاوية، وكان أول هذه المجموعات اكتشافاً هوCD2، حيث وجد أنه يجذب الخلايا الحمراء للخروف على الخلايا اللمفاوية للإنسان، ترتص خلايا الخروف حول بعض

الخلايا اللمفاوية على شكل زُهَيْرة rosette (خلايا T)، ولا تلتف على البعض الآخر (خلايا B)، ووجد أن السبب في ذلك وجود مستقبلات على هذه الخلايا أطلق عليها (مستقبلات الخلايا الحمراء للخروف receptor of sheep RBCs SRBC)، والتي وجد بعد ذلك أنها ضمن مجموعة كبيرة من البروتينات السكرية التي أطلق عليها عناقيد التمايز clusters of differentiation وأعطيت الرقم CD2.

ثم توالى بعد ذلك اكتشاف وتمييز المجموعات الأخرى من مجموعات عناقيد التمايز والتي أهمها:

CD2: وهي الواسمة الكلاسيكية للخلية T (والتي سبق وقيل أنها تستعمل للكشف عنها بعمل الزهيرات مع الخلايا الحمر للخروف).

CD3: وهي مكونة ضمن المستقبلة المستضدية العامة T- cell antigen receptor للخلايا T

CD4: تعمل كمستقبلة لمعقدات التوافق النسيجي الكبرى، الصنف II (MHC II).

CD8: تعمل كمستقبل لمعقدات التوافق النسيجي الكبرى، الصنف I (MHC I).

ومن الجدير بالذكر أن الخلايا اللمفاوية T قد قسمت إلى نوعين أساسين:

1. الخلايا T المساعدة (T helper) ويوجد على سطحها المستقبلات CD4 + CD3 + CD2.

2. الخلايا T الكابتة (السامة للخلايا) T suppresssor (Cytotocxic) ويوجد على سطحها المستقبلات $CD_8 + CD_3 + CD_2$.

أي أن الفرق الوحيد بين Tc.Th هو أن الأولى (Th) عليها المستقبلة CD4 والثانية (Tc) وعليها المستقبلة CD8 .

أما الخلايا B: فيوجد على سطحها بعد تمايزها في نقي العظم مستقبلات أيضاً من البروتينات السكرية وقد أعطيت الأرقام CD19 . CD20 . CD21.

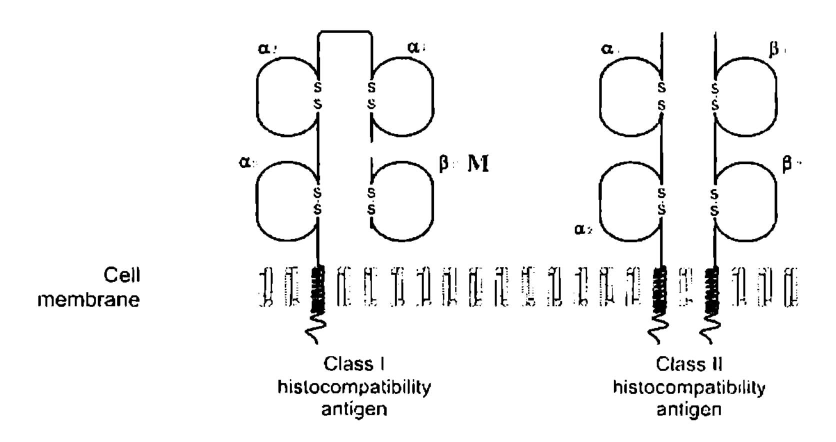
بجانب ذلك توجد مستقبلات أخرى لعناصر المتممة مثل مستقبلة C3d.C4b.C3b.C1 ... الخ

ثانيا، معقدات التوافق النسيجي الكبرى

Major Histocompatibility Complex (MHC)*

يوجد على خلايا أي إنسان مجموعة من المستضدات التي تميز نوع هذا الإنسان يطلق على هذه المستضدات بمعقدات التوافق النسيجي الكبرى MHC ، والتي تسمى أحياناً (مستضدات الخلايا البيضاء الإنسانية human leukocytic antigen (HLA) .

يُورِّث الإنسان هذه المستضدات عن طريق مجموعة من الجينات موجودة على الذراع القصير للكروموزوم رقم 6، ترمز هذه الجينات لهذه المستضدات، ولقد وجد صنفان منها (انظر الشكل 3).



الشكل (3) : يظهر الشكل غشاء الخلية وعلى سطحها مستضدات التوافق النسيجي من الصنف I و II . وتركيب كلٍّ منها.

الصنف I (MHC I) أو (HLAI):

- تمثل بثلاث جينات .HLA- C. HLA-B. HLA- A.
- تُرَمِّز هذه الجينات للمستضدات على جميع الخلايا المنواة ، ولكل مستضد أشكال متعددة polymorphic (C = 22 , B = 52 , A = 24).

---

* انظر التفصيل في موسوعة سهامي وموركسهم ــ الجزء الثاني ــ ترجمة سيد الحديدي ــ محمود طه ــ عبد الرحمن العمر. دار القلم العربي ــ حلب ــ سنة 1996 (صفحة 69).

- المستقبلة التي تتعرف على هذه المستضدات هي CD8 وهي موجودة على الخلية اللمفاوية Tc.

الصنف II (MHC II) أو (HLA II):

- تمثل بثلاث جينات أيضاً، هي HLA - DP. HLA - DQ. HLA - DR، وتُرَمِّز لمستضدات عديدة الأشكال أيضاً (DP = 6 , DQ = 9 , DR = 20)
- توجد هذه المستضدات على سطح البلاعم macrophage ، خلايا B، خلايا T المنشطة، وبعض الخلايا العارضة للمستضدات Antigen Presenting Cells.
- تتيح هذه المستضدات الفرصة للخلايا T المساعدة عن طريق CD4 أن تتفاعل مع الخلايا العارضة للمستضدات (APC).

ما أهمية معقدات التوافق النسيجي في المناعة:

- يمكن التعرف على المستضدات بوساطة اللمفاويات T، فقط في وجود HLA.
- الخلايا T المساعدة (T - CD4) تستطيع التعرف على المستضدات الخارجية مثل الجراثيم، حيث تتعامل معها الخلايا البالعة، وتعرض مستضداتها على السطح مع أو بجانب HLA-II - ولا يحدث هذا التعرف إلا إذا وجد HLA - II.
- اللمفاويات السامة للخلايا (T - CD8) تستطيع التعرف على المستضدات إذا كانت في جوار HLAI فقط. وعلى هذا الأساس نجد أن معقدات التوافق النسيجي لها أهمية قصوى في العملية المناعية .

ما أهمية معقدات التوافق النسيجي في ازدراع الأعضاء Transplantation

حتى يتم تقبل الغريسة يجب أن تكون معقدات التوافق النسيجي للمُعطى، موافقة للإنسان الآخذ ـــ وقد طورت طرق مختلفة للتعرف على أنواع هذه المستضدات ـــ وبالتالي يجري اختبار تعيين أنواع HLA لكل من المعطي والآخذ، وكلما كان التوافق تاماً كانت فرصة نجاح الغريسة كبيراً.

ما أهمية التوافق النسيجي في تشخيص بعض الأمراض

Disease association with HLA

لقد وجد أن هناك بعض الأمراض التي تترافق بنسبة عالية مع بعض زمر معقدات التوافق النسيجي الكبرى (HLA)، وبالتالي فالكشف عن مثل هذه الزمر يعين على التنبؤ بمدى خطورة risk احتمال وقوع المرض عند شخص ما، والجدول التالي يوضح ذلك*:

المرض	نوع المستضد HLA	خطورة الوقوع *
1. التهاب المفاصل الرثياني	B27	87
2. التهاب الجلد حلئي الشكل Dermatitis herpetiform	DR3	56
3. متلازمة رايتر Reiter 's Syndrome	B27	40
4. السكري المعتمد على الأنسولين Insulin dependent diabetes	DR3 / DR4	33
5. الصداف الشائع Psoriasis Vulgaris	C6	13
6. متلازمة جود باستر Goodpasture 's Syndrome	DR2	13
7. متلازمة شوغرن Sjogren 's Syndrome	DR3	6
8. مرض بهجت Behcet 's disease	B5	4

(الخطورة محسوبة كعدد مرات احتمال الوقوع أكثر من الشخص الذي لا يحتوي على HLA الخاص)* .

*Johnson A, Ziegler R, Fitzgerald J, Microbiology & Immunology (2nd ed)1992, philadelphia, Horwal Publishing (P223)

4

مجموعة المتممة

هي مجموعة من البروتينات ــ تصل إلى حوالي العشرين ــ موجودة بشكل طبيعي في البلازما، وتلعب دوراً هاماً في الآلية المناعية والالتهابية في جسم الإنسان ــ هذه البروتينات هي في الحقيقة مجموعة من الأنظيمات (البروتيناز) وتصنع غالباً في الكبد ــ وتكون جزءاً من البيتاغلوبلين.

ملخص الوظائف الحيوية لمجموعة المتممة

أولا . الوظائف الحيوية في الآليات الالتهابية

1. تساعد على الجذب الكيميائي Chemotaxis.
2. تساعد على هجرة العدلات والخلايا المحببة وخروجها من الدوران إلى مكان الأذية migration.
3. إزالة حبيبات الخلايا البدنية degranulation of mast cell وإفراز مكوناتها إلى الدوران.
4. زيادة نفوذية الأوعية الدموية.
5. تنشيط العدلات، والخلايا القاتلة الطبيعية natural Killer والبلاعم .

ثانيا . الوظائف الحيوية للمتممة في الآليات المناعية

1. التخلص من المعقدات المناعية
2. حل الخلايا (مثل الجراثيم سلبية الغرام، والأوالي، والفيروسات المحفظة)

3. معادلة الفيروسات viral neutralisation.

4. الطهاية opsonization.

وحتى يتم إحداث هذه الوظائف الحيوية لابد لجهاز المتممة أن ينشط أولا، ويتم ذلك عن طريق مسلكين رئيسين:

1. المسلك التقليدي (الكلاسيكي) Classical pathway (انظر الشكل 4)

يبدأ تفعيل هذا المسلك إذا حدث تفاعل بين ضد ــ مستضد (ولذلك يسمى السبيل المعتمد على وجود الضد Antibody dependent pathway)

هذا التفاعل بين الضد والمستضد يُفَعّل أولا C1 وتبدأ التفاعلات من هذه النقطة في شلال Cascade من تنشيط متتالٍ لـــ C2 ثم C4 حتى يتكون بعد ذلك C3 المُنَشَّط.

2. المسلك البديل Alternative Pathway

- لا يحتاج هذا المسلك لتفاعل ضد - مستضد ليبدأ (ولذلك يطلق عليه Antibody independent pathway
- يكفي أن تتواجد بعض المجموعات الكيميائية مثل عديد السكاكر polysacharides أوالبروبردين أو عوامل أخرى كثيرة.
- يبدأ هذا المسلك مباشرة من عند C3 حيث ينشط بوساطة هذه المركبات.

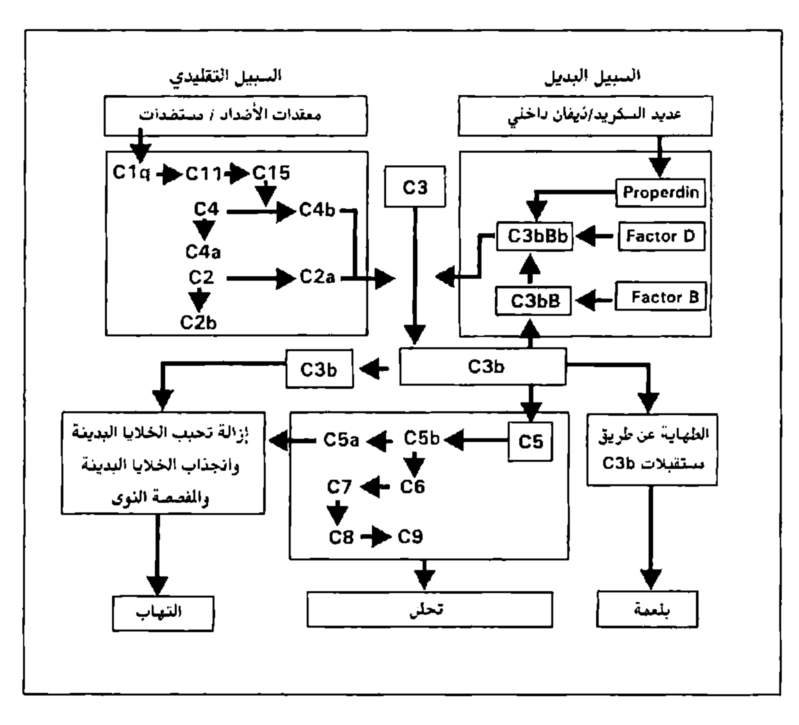
المسلك المشترك:

من C3 وحتى الوصول إلى C9 يكون مشتركاً بين السبيل التقليدي والسبيل البديل.

لكل واحد من أفراد المتممة النشط عمل يقوم به من الوظائف الحيوية السالفة الذكر، ويمكن اختصارها فيما يلي:

1. **C5 - C9**: تكوين هذه العوامل النشيطة تؤهب لتحلل Lysis الخلايا وقتل الأحياء الدقيقة عن طريق ذلك.
2. **C3b**: يتحد مع مستقبلات موجودة على البلاعم والعدلات، وهذا يحفزها على عملية البلعمة.

3. **C3a . C4a. C5a**: (أي المتممات المنشطة من C3 - C5)، تنبه الخلايا البدينة mast calls على إفراز الهيستامين، وتساعد على تقبض الخلايا الملساء.
4. **C5a** : هو أحد العناصر التي تساعد على الجذب الكيميائي chemotaxis.
5. اتحاد عناصر المتممة المنشطة على الغلوبلولينات المناعية يقلل من اتحادها مع المستضدات وبالتالي يقلل من تكوين المعقدات المناعية من ضد - مستضد، ومالها من تأثيرات مؤذية على الأنسجة.
6. **C3b** : يتحد مع المعقدات المناعية، ولوجود مستقبلة لـ C3b على الخلايا الحمراء CR1 فإن هذه المعقدات تتحد مع الخلايا الحمراء، التي يمكن تصفيتها من الدوران في الطحال أو الكبد، وبهذه الطريقة يتم التخلص من هذه المعقدات المناعية الضارة.



الشكل (4): سبل تفعيل المتممة (السبيل التقليدي والسبيل البديل)، لاحظ الدور المركزي لتحول C3 إلى C3b في كلا السبيلين.

من النبذة المختصرة السابقة عن جهاز المتممة، يمكن تصور الفوائد العظيمة التي تعود على الجسم من تواجد هذه المنظومة، حيث تعتبر أحد سبل الدفاع المختلفة التي زود الله بها الجسم حتى تقيه شرور الاذيّات التي تتوافد عليه سواء من الخارج (الجراثيم والفيروسات والأوالي ... الخ.)، أو من الداخل.

إلا أنه في بعض الأحيان، قد يكون السلاح ذا حدين، مرات يقتل الأعداء، ولكن قد يصيب الجسم بالأذى بغير قصد، فعلى سبيل المثال، في مسار بعض الأمراض مثل التهاب الكبب والكلية بالمعقدات المناعية immune complex glomerulonephritis، أو التهاب الأوعية المجموعي Systemic Vasculitis ترسب المعقدات المناعية على جدران الأوعية، وتجذب إليها أفراد المتممة التي تتنشط بسبب هذه المعقدات، مبتدئة التفاعلات الالتهابية التي تخرب الكبب والأوعية الدموية وما يتلو ذلك من تخرب للنسيج المجاور.

ما هي الحالات المرضية التي قد تنجم عن غياب بعض أفراد المتتمة؟

لقد تم وصف العديد من الحالات التي تنجم عن نقص واحد أو أكثر من أفراد جهاز المتممة، أو أحياناً العوامل المنشطة أو المثبطة التي تنظم شلال المسلك التقليدي أو البديل. ويمكن سرد بعض هذه الحالات على سبيل المثال لا الحصر:

1. غياب أي من عناصر المتممة المسؤول عن المسلك التقليدي قد يترافق مع الذأب الحمامي المجموعي SLE، التهاب الأوعية، التهاب الكبب والكلية، والأخماج المقيحة.
2. غياب العوامل المنشطة للمسلك البديل يترافق مع انتشار الأخماج المقيحة.
3. الغياب الوراثي لـــ C1 inhibitor يؤدي إلى الوذمة الوعائية الوراثية Heriditary angioneurotic oedema

يظهر من الحالات السابقة أن قياس عناصر المتممة يفيد في الحالات التي تؤدي إلى النقص سواء كان ذلك للأسباب الوراثية لعنصر أو أكثر من أفراد المتممة أو لأسباب مكتسبة وأهمها الحالات التي يحدث فيها تفاعل مناعي.

من ناحية أخرى فإنّ ارتفاع مستوى عناصر المتممة ليس له فائدة تشخيصية، لأن بروتينات المتممة تعتبر ضمن مجموع بروتينات الطور الحاد acute phase proteins أي أنها ترتفع في معظم الحالات الحادة كالالتهابات، والرضح Trauma والأورام.

ما هي العوامل التي تخرب مجموعة المتممة في الزجاج in vitro

يتخرب أكثر أفراد مجموعة المتممة في الظروف التالية:

1. إذا جمع الدم على مانع تخثر.
2. رفع درجة الحرارة (رفع الحرارة إلى 56°م لمدة نصف ساعة كافٍ للتخريب).
3. خزن المصل يخرب المتممة خاصة C4.

قياس أفراد المتممة

يمكن قياس أفراد المتممة كما يأتي:

1. **قياس القدرة الانحلالية CH50** : يقيس هذا الاختبار بشكل كمي المقدرة الوظيفية لجميع عناصر المتممة ككل. ومبدأها مقدرة المصل المراد اختباره على إحداث انحلال 50% من كمية معينة من معلق من خلايا الخروف الحمراء المحسسة بأضدادها Sensitized SRBC. ومن الجدير بالذكر أن هذا القياس يقدر نشاط كل من السبيل التقليدي والبديل، ولكن لا يكشف عن الاضطراب أو النقص في عنصر معين في هذين السبيلين.
2. **قياس كمي لكل عنصر على حدة من عناصر المتممة**: يتم في مثل هذه الاختبارات القياس الكمي لكل واحد من عناصر المتممة على حدة، مثلا قياس C3 أوC4... الخ. وتستعمل الطرق المختلفة للقياسات المناعية في تلك الاختبارات مثل الانتشار المناعي أو طرق الكدر أو طرق العكر ... الخ.

الباب الثاني

الاستجابة المناعية

5

الاستجابة المناعية

تُعَرّف الاستجابة المناعية على أنها كل العمليات الحيوية التي تتم في الجسم حين تعرُّضه لمستضد غريب عنه، في محاولة للتخلص من هذا المستضد، وذلك بتكوين الأضداد النوعية له. في حين أن هذه العملية المقصود منها التخلص من أو معادلة المستضدات الخارجية الضارة بالجسم (الجراثيم والفيروسات... الخ)، ولكن تحت ظروف خاصة، إذا تعرض الجسم لنفس المستضدات لمرة ثانية فقد يثير ذلك استجابة مؤذية ومخربة للأنسجة، العملية التي ستشرح تحت عنوان فرط التحسس hypersensitivity. من ناحية أخرى فإن أهم ما يميز النظام المناعي في الجسم هو مقدرته الفائقة على التمييز بين الذات واللاذات Self - & nonself، ولكن في حالات خاصة وفي مناسبات استثنائية قد تطرأ ظروف تفقد فيها تلك الخاصية، وعندها يُكوِّن الجسم أضداداً نحو بعض مستضداته الذاتية self - antigens عملية سيتم شرحها تحت عنوان المناعة الذاتية autoimmunity.

ماذا يحدث إذا تعرض الجسم لمستضد غريب عنه؟

إن دخول أي مستضد إلى الجسم ــ على سبيل المثال حقن مستضد غريب وريدياً ــ فإن الجسم سيحاول التخلص من هذا المستضد، وسيمر ذلك في مراحل ثلاث:

1. في الدقائق الأولى سيختفي 70-90% من هذا المستضد من الدوران، وذلك بعد مروره في الطحال والكبد والرئة. وذلك عن طريق عملية البلعمة، وخاصة أن البلاعم تتواجد بتراكيز عالية في تلك المناطق، ومن الجدير بالذكر أن المستضدات الذوابة أصعب في بلعمتها من الجزيئات والكداسات غير الذوابة.

2. المرحلة الثانية هي التعامل مع هذه المستضدات عن طريق تقويضها وهضمها عن طريق مجموعة الأنظيمات الحالة hydrolysing enzymes، وتستغرق هذه العملية

من أيام إلى عدة أسابيع، فكلما كانت جاهزية الجسم لصنع الأضداد عالية قصرت هذه الفترة.

3. المرحلة الثالثة هي مرحلة صنع الأضداد. وأهمية ذلك، هو أن تكون الأضداد النوعية لهذه المستضدات يساعد جميع العمليات المناعية التي من شأنها التخلص من تلك الأضداد كالبلعمة والطهاية والهضم.وسنقوم بشرح هذه المرحلة فيما يلي:

تكوين الأضداد Antibody Formation

إن تعرض الجسم لأول مرة لمستضد معين يؤدي إلى ما يطلق عليه بالاستجابة الأولية Primary response والتي تتميز بالتالي:

الاستجابة الأولية

1. رغم أن استجابة الجهاز المناعي سريعة، بحيث يبدأ تكوين الأضداد في عدة دقائق إلا أن ظهور الأضداد في المصل بكمية يمكن الكشف عنها قد تستغرق 5-10 أيام بعد التعرض للمستضد.
2. تسمى هذه الفترة بين دخول المستضد وبين ظهور الأضداد بفترة الكمون latent period. بعدها يبدأ عيار الأضداد في الإرتفاع ليصل إلى الذروة في عدة أيام إلى عدة أسابيع ويبقى ثابتاً لفترة قصيرة، يبدأ بعدها العيار في الهبوط ببطء.
3. إن الأضداد التي تظهر في أول الأمر تكون من نوع IgM، ويتبعها بعد ذلك ظهور الأضداد من النوع IgG.

الإستجابة الثانوية Secondary response

إذا حدث ودخل المستضد مرة ثانية إلى الجسم فإن الاستجابة المناعية تكون سريعة وتسمى الاستجابة الثانوية، والتي تتميز بالتالي:

1. تكون فترة الكمون قصيرة.
2. يكون ارتفاع عيار الأضداد أكبر بكثير من الاستجابة الأولية، وكلما كانت الفترة بين دخول المستضد أول مرة وثاني مرة قصيرة كانت الاستجابة أقوى.

3. ترتفع كمية الأضداد من النوعين IgM . IgG ولكن تكون السيطرة على حساب IgG.
4. يبقى ارتفاع الأضداد في الدم لفترة أطول بكثير من الاستجابة الأولية.

تواتر الحدثيات المناعية منذ دخول المستضد إلى الجسم

1. حينما يدخل المستضد إلى الجسم لا بد من عملية إعداد أولية Processing، ويحدث ذلك بأن تأخذ هذا المستضد (جرثوم أو فيروس... الخ) خلية بالعة macrophage وهي التي تقوم بهذا الإعداد، ثم تُظهر أجزاء من المستضدات على سطحها، حيث تُعرضها للخلايا اللمفاوية للجهاز المناعي.
2. حتى تستطيع الخلايا اللمفاوية أن تتعامل مع المستضد المعروض أو أجزاء خاصة منه يطلق عليها الإيبتوب epitope، لا بد أن يتحدد أي نوع من الخلايا التي ستتفاعل معها، هل هي الخلايا التائية المساعدة (Th)، أم الخلايا التائية السامة للخلايا (Tc). يتم هذا التحديد Restriction عن طريق معقدات التوافق النسيجي الكبرى (MHC).
3. ظهور المستضدات على سطح البلاعم بجانب MHC- II سيؤدي إلى تفاعلها مه خلايا Th. في حين ظهور المستضدات بجانب MHC - I سيؤدي إلى تفاعلها مع Tc.
4. الخلية التائية المساعدة (Th) ستنشط الخلايا البائية (B) الحاملة لمستقبل المستضد لعمل نسيلة تستطيع أن تفرز الأضداد النوعية لهذا المستضد.
5. الخلية التائية السامة للخلايا (Tc) ستتحد مع الخلايا المخموجة والمحتوية على سطحها المستضد + MHC - I وتقتل هذه الخلايا وتتخلص منها.

تعامل الجهاز المناعي مع الأنواع المختلفة من الأخماج

في الحقيقة إن الإصابة بخمج ما، وشدة الأذية التي تنتج عن هذا الخمج تعتمد على عوامل كثيرة بعضها خاص بالمضيف، مثل حالته الصحية العامة، وعمره، فالإصابة تكون أشد في نهايتي المجال العمري (أي الطفولة والكهولة)، كما تعتمد على جهازه المناعي وقوته، وأخيراً ما إذا كان هذا المضيف قد تعرض سابقاً لنفس الخمج أم لا. من ناحية أخرى فالعامل الثاني الذي يلعب دوراً في شدة مظاهر الخمج يقع على مواصفات العامل الخامج: مثل مقدرته على اختراق الحواجز الطبيعية كالجلد أو الغشاء المخاطي ... الخ، ومقدرة

هذا العامل الخامج على التصدي لقوى الدفاع الجسمي سواء الطبيعية أو المكتسبة، مثل وجود محفظة أو إفراز مواد واقية...الخ.

من أجل ذلك فتعامل الجهاز المناعي في الجسم يختلف من إنسان إلى آخر، ومن خمج معين إلى خمج آخر، ولكن هناك بعض العموميات التي يجب معرفتها في تعامل الجسم مع الأخماج المختلفة.

1. إن أول العمليات الدفاعية التي يتصدى بها الجسم للأخماج هي عملية البلعمة phagocytosis، وتنشيط مسالك المتممة، وقد يستغرق ذلك عدة دقائق من وصول الخمج إلى داخل الجسم.
2. لا يتضح نشاط تكوين الأضداد، أو المناعة المتواسطة بالخلايا إلا بعد عدة أيام من دخول الخمج إلى الجسم. (إلا إذا كان الجسم قد تعرض مسبقاً لنفس الخمج)، حينها تظهر الأضداد أو المناعة المتواسطة بالخلايا بسرعة.
3. إن نشاط الأضداد وعوامل جهاز المتممة تكون له اليد العليا في العملية المناعية في حالة الأخماج بالعضيات الحيوية الحرة في الدم أو سوائل الجسم، في حين تكون المناعة المتواسطة بالخلايا أكثر وضوحاً ونشاطاً في حالة الخمج بالعضيات التي تغزو إلى داخل الخلايا.
4. إن مظاهر الخمج (أعراض وعلامات واختلاطات) تظهر حينما يستطيع العامل الخامج أن يتهرب أو يتغلب أو يثبط العمليات المناعية والدفاعية العاملة وقت دخول العامل الخامج.
5. حيث أن الأضداد من الصنف IgM هي التي تظهر بوفرة في بداية التعرض للخمج سواء في التفاعل المناعي الأولي أو الثانوي، فالكشف عنها له أهمية خاصة في معرفة الإصابة الخمجية الحديثة، وتنطبق هذه المقولة بشكل خاص على الأخماج التي لا تكون لها مظاهر نوعية أو واسمة لهذا الخمج، أو حينما يتعلق الأمر بأخذ قرار سريع قبل ظهور كامل الصورة السريرية للخمج. والمثل الواضح لمثل هذه الأخماج هي المجموعة التي يطلق عليها TORCH وهي اختصار:

(Toxoplasma, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes)

6

فرط الحساسية

لقد سبق وذكرنا أن العملية المناعية في الإنسان قد خُلقت لردء الأضرار الناجمة عن مهاجمة الجسم بأحياء دقيقة أو أجسام غريبة. ولكن أحياناً قد يأتي الضرر من مكامن الأمان، وتتحول العمليات المناعية إلى أذية حقيقة تصيب الأنسجة والأعضاء وأحياناً الجسم ككل، بل وفي بعض الحالات قد تقضي على الحياة بكاملها. ويمكن مناقشة المضار التي تنجم عن الأنحراف عن الهدف الطبيعي للعملية المناعية تحت عناوين ثلاثة:

1. فرط الحساسية.
2. المناعة ضد الذات autoimmunity.
3. رفض الغريسة graft rejection

فرط الحساسية hypersensitivity

إذا أدت الاستجابة المناعية إلى أذية للنسيج، وبعض المظاهر الخاصة أطلق على هذه الحالة فرط التحسس، وقد قسمت إلى أربعة أنماط.

1. النمط الأول لفرط التحسس أو ما يسمى التفاعل التأقي: anaphylaxis
2. النمط الثاني ويدعى أيضاً التفاعل السام للخلايا: cytotoxic reaction
3. النمط الثالث ويدعى اضطرابات المعقدات المناعية: immune - complex disorders
4. النمط الرابع ويدعى فرط التحسس المتأخر: delayed hypersensitivity .

أولا، النمط الأول لفرط الحساسية او التفاعل التأقي anaphylaxis

يطلق على هذا النمط بفرط الحساسية العاجل immediate hypersensitivity لأن الأعراض والعلامات تظهر في غضون دقائق من حدوث التماس مع المستضد، وفي هذه الحالة يطلق على المستضد المادة الآرجة allergin. إن الخلايا المتواسطة في هذا النمط من فرط التحسس هي الخلايا البدينة mast Cells أو الخلايا الأسسة Basophil Cells، والمستفعلة مسبقاً بوجود الغلوبلينات المناعية IgE على سطحها، حينما يدخل نفس المستضد أو المادة الآرجة مرة ثانية فإنه يتحد مع IgE النوعية لها والموجودة على سطح هذه الخلايا، تحفزها على إطلاق مكونات حبيباتها degranulation، والتي تتضمن كثيراً من المركبات الحيوية الفعالة وهي المسؤولة عن جميع أعراض وعلامات الحالة التأقية. وتعتمد شدة هذه المظاهر إلى حد ما على حجم جزء المادة الآرجة، وعلى طريق دخوله إلى الجسم سواء عن طريق التماس مع الجلد أو الاستنشاق أو الامتصاص من الأمعاء أو حتى عن طريق الحقن. إن المواد التي تفرز من الخلايا البدينة والأسس تشمل مركبات موجودة مسبقاً مثل الهيستامين أو مواد حُفِّز تصنيعها مثل البروستاغلاندينات Prostaglandins واللكيوترينات Leukotrienes.

من الأمثلة السريرية على هذا النمط، الشرى Urticaria، حمى الكلأ hay fever، الربو االقصبي التحسسي، التهاب الأنف التحسسي، والصدمة التأقية.

ثانيا، النمط الثاني لفرط الحساسية او التفاعل السام للخلايا (او الحال للخلايا Cytolytic)

إن هذا النمط من فرط التحسس هو ببساطة اتحاد بين IgG أوIgM للمستضدات النوعية لها والموجودة على سطح الخلايا. حين يتم التفاعل بين الأضداد ومستضداتها، تتنشط مجموعة المتممة وتؤدي إلى تخرب هذه الخلايا Cytolysis.

الأمثلة على الخلايا التي تنحل بواسطة هذه الآلية من فرط التحسس تشمل الكريات الحمراء والكريات البيضاء والصفيحات الدموية ... الخ مثل التفاعلات الانحلالية في أثناء نقل الدم، أو الداء الانحلالي لحديثي الولادة... الخ.

قد تُحدث الأضداد السامة للخلايا cytotoxic antibodies والموجهة ضد أجزاء من خلايا الأنسجة المختلفة مثل ما يحدث في متلازمة جود باستر Goodpasture's syndrome قد تحدث تخرباً لخلايا هذه الأنسجة في الكلية مؤدية للبيلة الدموية وفي الرئة مؤدية لنفث دموي. وقد تنتهي هذه الحالة بالقصور الكلوي.

ثالثاً. النمط الثالث لفرط الحساسية أو تفاعل المعقدات المناعية

في الحالات الطبيعية، تتحد المستضدات الجوالة في الدوران مع نظائرها من الأضداد (IgG أوIgM) مكونة معقدات مناعية immune complexes يتخلص منها الجسم عن طريق البلعمة أو التقويض.

ولكن في حالات النمط الثالث لفرط الحساسية، هذه المعقدات المناعية المتكونة في مواضع معينة أو المحمولة في الدوران، تترسب على خلايا الأنسجة المحتوية على مستقبلات لهذه المعقدات محفزة عناصر المتممة مما يؤدي إثارة العملية الالتهابية، بما في ذلك جذب العدلات والبلاعم، وافراز المواد الكيميائية الفعالة. ومن الأمثلة السريرية على ظاهرة تفاعل المعقدات المناعية المعممة حدوث مجموعة من الأمراض يطلق عليها أدواء المعقدات المناعية المزمنة مثل : داء المصل Serum sickness ، الذأب الحمامي SLE، التهاب الكبب والكلية الحاد المعمم، الحمى الرثوية، والتهاب المفاصل الرثياني، التهاب الشرايين العقدي polyarteritis nodosa. وتتظاهر جميع هذه الأمراض بواحد أو أكثر من التهاب المفاصل، والتهاب الكبب والكلية، والتهاب القلب وأخيراً التهاب الأوعية بدرجات مختلفة من كل منها.

أما ظاهرة ارثوس Arthus phenomenon (أو التهاب الأوعية الناخر necrotizing vasculitis فيعتبر مثلاً آخر لتفاعل المعقدات المناعية الموضع ــ وقد شوهدت هذه الظاهرة في التجارب على الأرانب، فبعد حقنها المتكرر تحت الجلد بمستضد (مصل الحصان) ــ وبعد فترة زمنية تتكوّن في جسم الأرنب أضداد لمصل الحصان، عند ذلك إذا حقن مصل الحصان تحت الجلد فإنه يسبب وذمة، ونخر في مكان الحقن. وبالفحص التشريحي تبيّن وجود التهاب أوعية ناخر وخاصة تخرب في الغشاء القاعدي للأوعية الدموية.

رابعا. النمط الرابع لفرط الحساسية أو فرط التحسس المتأخر

يسمى هذا النوع أيضاً بفرط التحسس الآجل delayed hypersensitivity أو أحياناً فرط التحسس المتواسط بالخلايا Cell - mediated ، ويختلف عن الأنماط السابقة أن لا علاقة له بتصنيع الأضداد أو تداخل عناصر المتممة. إن الوسيط في هذا النوع من فرط التحسس هو اللمفاويات T المحسسة sensitized T lymphocytes وكذلك البلاعم المحسسة.

إن تفاعل السلين Tuberculine هو المثال الكلاسيكي لهذا النمط من فرط التحسس. إن حقن جرعة بسيطة من بروتينات عصيات السل Tubercular protein في شخص محسس (أي دخلت العصية إلى الجسم مسبقاً)، ستؤدي إلى ظهور منطقة جاسئة ملتهبة inflammatory induration في خلال 24-48 ساعة.

وتفسير ذلك أن اللمفاويات المحسسة تفاعلت مع المستضد المحقون، وبطريقة ما تتجمع اللمفاويات المحسسة إلى مكان المستضد. يحرر اتحاد اللمفاويات مع المستضد بعض اللمفوكينات Lymphokines التي تبدأ تسلسل العملية الالتهابية.

7

المناعة الذاتية

في الإنسان الطبيعي يستطيع الجهاز المناعي التعرف على المستضدات الذاتية self antigens وبالتالي لا يصنع لها أضداداً، ولا تتحسس اللمفاويات لها ــ هذه الحالة يطلق عليها التحمل المناعي الذاتي self tolerence. وقد سبق وشرحنا أن هذا الجهاز المناعي من ناحية أخرى يتعرف على المستضدات الغريبة أو اللاذاتية nonself، فإذا ما جاءها حدثت الاستجابة المناعية immune response التي تحدثنا عنها سابقاً.

من هذا المنطلق نستطيع أن نُعرِّف المناعة الذاتية على أنها الحالة التي يفقد فيها الجسم المقدرة على التعرف على الذات أو بمعنى آخر تختفي أو تتغير أو تقل عملية التحمل المناعي، وبالتالي يعامل بعض بروتينات الأنسجة على أنها مستضدات غريبة، وينتج عن ذلك استجابة مناعية ضدها وهذه الاستجابة إما أن تكون:

1. بتوسط خلايا B (مناعة خلطية): حيث تتكون غلوبلينات مناعية (أضداد) لبروتينات هذه الأنسجة، تتحد معها ــ وتثير مختلف مسالك الاستجابة المناعية الناتجة من اتحاد الضد والمستضد.
2. بتواسط خلايا T السامة للخلايا (مناعة بتواسط الخلايا): حيث تتحسس هذه الخلايا السامة أو الحالة للخلايا، وتتفاعل مع بروتينات خلايا الأنسجة مؤدية في النهاية إلى تنخرها أو تحللها، وما ينتج عن ذلك من أذية للأنسجة.

ويمكن تعداد بعض ملامح ومميزات المناعة الذاتية بشكل عام

1. وجود الأضداد (للمستضدات الذاتية) إما متحدة مع هذه المستضدات على أغشية الخلايا، أو جائلة في الدروان.

2. وجود الخلايا اللمفاوية المحسسة sensitized lymphocytes إما في الدم المحيطي أو في رشفات من الأعضاء اللمفية مثل الطحال أو العقد اللمفية.
3. الأعضاء المصابة بالمناعة الذاتية مرتشحة بمختلف خلايا الالتهاب المزمن.
4. في المناعة الذاتية من النمط المتواسط بخلايا B (مناعة خلطية) نجد ارتفاعاً في الغلوبلينات المناعية في المصل، ونقص في عناصر المتممة.
5. يوجد فرط تنسج في الأنسجة اللمفاوية (العقد اللمفاوية، الطحال، الكبد... الخ)
6. يحدث تراجع وشفاء ولو جزئي لهذه الأمراض باستعمال الأدوية المثبطة للمناعة immunosuppressive therapy.

إن النظريات التي تشرح لماذا تختفي أو تفقد عملية التحمل المناعي الذاتي، طويلة جداً، ولكل منها ما يؤيدها أو يعارضها. ونكتفي فقط بالعناوين الأساسية التي تشرح الموضوع. وهي في الحقيقة مجوعتين من الأسباب:

آ- أسباب أثرت على البروتينات الجسمية بحيث جعلتها تظهر وكأنها غريبة على آلية التعرف في الجهاز المناعي:
- إما كانت مختفية، ولأسباب كثيرة ظهرت واعتقد الجهاز المناعي أنها غريبة.
- هذه البروتينات تغير شكلها بفعل مواد كيميائية أو أدوية أو أشعة أو خمج وبالتالي بدت وكأنها غريبة.

ب- أسباب أثرت على آليات التعرف نفسه في الجهاز المناعي فأصابته ببعض الخلل. وهذه الأسباب إما وراثية أو كيميائية...الخ.

أنواع أمراض المناعة الذاتية

لقد قسم علماء المناعة هذه الأمراض إلى مجموعتين :

آ. المناعة الذاتية التي تصيب عضوا خاصا organ specific:

وذلك حينما تقتصر الإمراضية على عضو خاص مثل فقر الدم الخبيث pernicious anemia أو داء هاشيموتو أو داء أديسون.

ب. المناعة الذاتية غير المحددة في عضو non organ specific:

حينما لا تتوضع الأذية في عضو معين، ولكنها قد تصيب أكثر من مكان في الجسم مثل الذأب الحمامي المجموعي، حيث قد تنتشر الإمراضية في أكثر من مكان كالكلية والجلد والقلب والعين....الخ. ومن أمثلة هذه المجموعة الحمى الرثوية، والتهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis ، التهاب الجلد والعضلات dermatomyositis، التهاب الشريان العقدي poryarteritis nodosa.

وفي نفس الوقت هناك بعض أمراض المناعة الذاتية التي لا يمكن وصفها في أحد التقسيمين مثل فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، نقص الصفيحات مجهول السبب Idiopathic thrombocytopenia ، متلازمة شوغرن Sjogren's syndrome ... الخ.

ويبين الجدول التالي أهم الأمراض المنيعة للذات:

الأمراض المنيعة للذات الرئيسية*

التصنيف	المنطقة المتأثرة	المرض	الأضداد الذاتية الموجودة
الجهازية النوعية	الدرقية	هاشيموتو Hashimoto	الثيروغلوبلين Thyroglubulin
		غريف Grave's	مستقبلات الـ TSH
	المعدة	التهاب المعدة الضموري	الخلايا الجدارية
		فقر الدم الوبيل	العامل الداخلي
	الكظر	أديسون	الخلايا الكظرية
	المعثكلة	السكري الشبابي	الخلايا الجزيرية Islet cell
	الكبد	التهاب الكبد المزمن الفعال	العضلات الملساء والبروتين الكبدي النوعي LSP.
	الأمعاء	التهاب القولون التقرحي	مستضد قولوني
	الجلد	داء الفقاع	الجسيمات الرابطة Desmosome

* مأخوذة من موسوعة سهامي وموكسهام للأمراض الباطنية ـــ ترجمة سيد الحديدي ـــ محمود طه وعبد الرحمن العمر . حلب ـــ دار القلم العربي سنة 1996 ص 96

التصنيف	المنطقة المتأثرة	المرض	الأضداد الذاتية الموجودة
	الدم	فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي AIHA	الكريات الحمر
		فرفرية نقص الصفيحات الغامض ITP	الصفيحات
	الموصل العصبي العضلي	الوهن العضلي الوبيل	مستقبلات الأستيل كولين
	الغدد اللعابية ، العين، المفاصل	متلازمة جوغرن	الخلايا اللعابية والأقنية
	الكلية ، الرئة	متلازمة غود باشتر	الغشاء القاعدي
	الكبد ، الغدد اللعابية	التشمع الصفراوي البدئي	المتقدرات
الجهازية اللانوعية	المفاصل	التهاب المفاصل الريثاني	IgG (← معقد مناعي)
	الرئة	التهاب العضلات	
	الدم		DNA (معقد مناعي)
	الجلد	تصلب الجلد	
	الكلية	الذأب الحمامي المجموعي	كريات حمر ؛ صفيحات

8

المناعة والغرائس

يتم في الوقت الحاضر عمليات غرس لكثير من الأعضاء أو أجزاء منها، من جسم إنسان معط إلى آخر مستقبل، وتشمل هذه الأعضاء المغترسة، نقي العظام، والعظام نفسها، الجلد، الكلية، الكبد، القلب، الصمامات القلبية، المعثكلة، قرنية العين، الرئة ... الخ.

وتلعب المناعة دوراً هاماً جداً ـــ الدور الأساسي ـــ فيما إذا كان الجسم المستقبل للغريسة سيرحب بها ويبقي عليها وعلى وظيفتها، أم سيلفظها، ويرفض بقائها بالجسم بل أحياناً يكون أكثر عدائية ويحطمها أو يقتلها ثم يلفظها.

ولولا التقدم في علوم المناعة في اتجاهين، لما تقدم علم زراعة الأعضاء كل هذا التقدم الملاحظ هذه الأيام، الاتجاه الأول هو التقدم في تقنية عمليات التصالب والتوافق النسيجي Tissue matching & histocompatibility. والاتجاه الثاني هو الأبحاث المستمرة والنجاحات المتتالية في إيجاد الوسائل التي تكبت المناعة من أدوية ووسائل أخرى immunosuppression. ولأن موضوع اغتراس الأعضاء أصبح من المواضيع الشائعة، والتي تشمل جميع التخصصات الطبية، فإن دراسة علم المناعة وعلاقته باغتراس الأعضاء أصبح تخصصاً منفرداً وواسعاً، ولكن لزاماً على كل دارس للعلوم الطبية أن يكون لديه مجرد المعلومات العامة حتى ولو من ناحية الثقافة العامة بهذا الفرع الحديث، وسأحاول هنا أن أبسط الموضوع حتى يفي بهذا الغرض ويتيح الفرصة لمن يريد التوسع بعد ذلك لتكوين الأرضية التي ينطلق منها.

وسائل التصالب والتوافق النسيجي

إن توافق أنسجة المعطي والآخذ هو أحد الضرورات الواجب التأكد منها إذا أريد للطعم graft (أو العضو المراد اغتراسه) أن يثبت ويقلل قدر الإمكان احتمالات رفض الجسم له ويمكن إجراء هذا التوافق بالآليات التالية:

آ- أولاً تصالب الزمر الدموية (ABO)، يجب أن تكون متوافقة.

ب- يجب التعرف على أنماط HLA سواء للمعطي أو الآخذ ويجب أن تكون متوافقة. ويتم تعيين الأنماط وتوافقها بطريقتين:

1. اختبار انسمام الخلايا اللمفاوية lymphocytotoxicity.
2. اختبار تفاعل الخلايا اللمفاوية المختلطة Mixed Lymphocyte Reaction (MLR) (وهذه الطرق ستشرح باختصار في الجزء العملي)

ج- تصالب مصل المريض مع HLA الموجودة على لمفاويات المعطي، لمعرفة وجود أضداد مسبقة التكوين في مصل الآخذ يمكن أن تتفاعل مع مستضدات HLA للمعطي.

تفاعل الطعم الموجه ضد الثوي

إن الشرح السابق كان تفاعل الثوي الموجه ضد الطعم سواء كان قبوله أو رفضه. ولكن في هذه الحالة تكون الأذية أو المرض أو التفاعل موجه من الطعم نفسه ضد المضيف.

ويعني تعبير (تفاعل الطعم ضد الثوي GVHR)، أنه حينما يغرس عضو إنسان مناعته سليمة، في إنسان ذي مناعة ضعيفة، فإن خلايا T في العضو المزروع تتعرف على بروتينات أنسجة المضيف. (خصوصاً إذا كانت غير موافقة للطعم) ـــ حينها تعلن الحرب عليها ـــ وتبدأ حدثيات مناعية متواسطة بالخلايا في أنسجة المضيف. تتظاهر سريرياً، بشذوذات كبدية، وطفح جلدي مشابه لطفح الحصبة، واسهالات، ويبدأ الضمور العام في الظهور، وقد تنتهي الحالة بالوفاة.

أشد ما تتظاهر هذه الحادثة في ازدراع نقي العظام في الحالات التي تستلزم ذلك، وبدرجة أقل في زراعة الكبد، وأجزاء من السبيل المعوي والجلد، وقليلاً ما تشاهد في ازدراع القلب والكلية، وذلك لأن هذه الأعضاء تغسل جيداً للتخلص من أكبر كمية من خلايا T قبل زراعتها.

من أجل ذلك فإن زراعة نقي العظام تستلزم تطابقاً نسيجياً مطلقاً، وإلا تعرفت خلايا T (الموجودة بوفرة في النقي) إذا لم يكن هناك تطابقاً نسيجياً، على مستضدات المضيف. وتتحسس لها snesitized وتبدأ هجومها على خلايا المضيف.

بجانب ذلك لقد طورت وسيلة للتخلص من خلايا T أو الإضعاف من فاعليتها في نقي المعطي قبل حقنه وذلك بإضافة المصل المضاد لخلايا التوتة antithymocyte serum مع عناصر المتممة إلى النقي قبل حقنه. وأخيراً باستعمال مثبطات المناعة بشكل جيد ومكثف بعد عملية حقن النقي.

تفاعلات رفض الطعم Rejection reactions

قد يحدث رفض للطعم بآليات تختلف عن بعضها في الطريقة وفي الزمن، ولكن وصفت ثلاث أنواع مهمة:

1. **الرفض فوق الحاد hyperacute rejection:**

يحدث هذا الرفض في حالة ما إذا تم الغرس بين معط ومتلق ليس بينهما توافق لزمر ABO أو وجد في دم المتلقي أضداد مسبقة تتفاعل مع مستضدات المعطي. تحدث التفاعلات بمجرد وَصْل الأوعية الدموية للغريسة مع أوعية المتلقي والتي تتمثل بتفاعلات مباشرة من النوع الخلطي (تفاعل الأضداد في المعطي مع مستضدات المتلقي في وجود عناصر المتممة). تتنخر خلايا الغريسة، ويحدث تفاعل التهابي شديد. كما قد تتكدس الصفيحات وتحدث خثار في الأوعية، بجانب التقبض الوعائي الشديد الذي قد يعيق بشكل تام دوران الدم في الغريسة وموتها.

2. **الرفض الحاد أو المتسارع acute or accelerated:**

يحدث هذا النوع بعد 10-30 يوم من عملية الإغتراس، ويعتقد أن هذا النوع من الرفض بسبب مناعة متواسطة بالخلايا cell mediated، حيث تبدأ بعض خلايا T للمتلقي في التحسس لبعض مستضدات الغريسة التي تتعرف عليها، ثم تبدأ سلسلة التفاعل المناعي. هذا التحسس، والانقسام الخلوي للخلايا T يأخذ هذا الوقت في عملية الرفض.

3. الرفض المزمن chronic rejection:

يمكن أن يكون هذا النوع من الرفض بتواسط الخلايا أو بتواسط المناعة الخلطية أو بكليهما. ويحدث الرفض هنا ببطء قد يستغرق شهوراً أو عدة سنوات والسبب في ذلك قد يكون لوجود مستضدات ضعيفة لا تثير العملية المناعية بشكل حاد.

التثبيط المناعي Immunosuppression

لقد تبين من الشرح السابق أن الاستجابة المناعية هي إحدى أهم وسائل دفاع الجسم، ثم أوضحنا أنه في ظروف خاصة قد تضل هذه الوسائل الدفاعية السبيل القويم، وتتمرد على الجسم وتهاجمه وتؤذيه بدلاً من حمايته، في هذه الحالة يحتاج الأمر لكبح جماح هذا النظام المناعي، وكبت هذا التمرد، وكل ما من شأنه تأمين ذلك يطلق عليه التثبيط المناعي.

إن الحالات التي تستلزم إحداث التثبيط المناعي تشمل:

1. فرط التحسس hypersensitivty سواء كانت عاجلة أو متأخرة.
2. المناعة الذاتية autoimmunity سواء كانت ضد عضو معين أو منتشرة.
3. في مجال المحافظة على الطعم أو الأعضاء المزروعة في جسم الإنسان من رفضها مناعياً.

تتم عملية التثبيط المناعي بوسائل كثيرة جداً، ولكن سنذكر نبذة مختصرة ومبسطة عن أهم الوسائل العملية المستعملة:

أولا، الوسائل الكيميائية والحيوية

1. **مجموعة العوامل السامة للخلايا اللمفاوية:** هي مجموعة من المركبات التي تتداخل أو توقف العمليات الحيوية للخلايا اللمفاوية مثل تصنيع DNA أو تمنع بعض النشاطات الحيوية والاستقلابية لهذه الخلايا،مما ينتج عنه موتها أو على الأقل إبطال دورها المناعي. تشمل هذه المجموعة:

آ- العوامل المؤلكلة Alkylating agents مثل السيكلوفسفاميد الذي يمنع انقسام الخلايا ويمنع تناسخها.

ب- مضادات الإستقلاب antimetabolites مثل الميزوتركسات، والذي يمنع تكوين DNA.

ج- مجموعة السيكلوسبورين Cyclosporin والذي يعتبر من أهم المكتشفات التي تثبط المناعة.

ويقوم بمفعوله بعدة آليات مثل:

- الدخول إلى داخل خلاياT، ومنع الجينات فيها من انتاج مجموعة الأنترلوكين والانترفيرون.
- يساعد في تكوين خلايا T المثبطة T suppressor cells.
- يمنع تحضير المستضدات بوساطة الخلايا العارضة Antigen presenting cells.

2. مجموعة العوامل الحالّة للخلايا اللمفاوية lympholytic agents:

تستعمل في هذا المجال مجموعة من المصول من شأنها أن تؤدي إلى حل الخلايا اللمفاوية وبالتالي تمنع أو تبطل الاستجابة المناعية. تثبط هذه المجموعة المناعة المتواسطة بالخلايا وبالتالي قد يكون لها دور هام في مجال ازدراع الأعضاء (القلب والكلية مثلاً). تشمل هذه المصول:

الغلوبلينات المضادة للخلايا اللمفاوية Anti globulin lymphocyte

أو antilymphocyte serum (ALS).

وقد حضرت مصول نوعية ضد الخلايا T أو الخلايا B.

إذا حقنت هذه المصول التي تحتوي على أضداد الخلايا اللمفاوية فإنها ستتحد على سطحها مما يحفز آليات الجسم على التخلص منها عن طريق البلعمة مثلاً أو طريق الانحلال بتداخل عناصر المتممة.

المصل الخاص والنوعي ضد خلايا T يطلق عليه أحياناً (المصل المضاد لخلايا التوتة antithymocyte serum) ويستعمل في مرضى ازدراع الكلية لتثبيط المناعة المتواسطة بالخلايا.

3. **الستيرويدات القشرية**: إن أهمية الستيرويدات القشرية ليست فقط في مقدرتها على كبت الاستجابة المناعية، ولكن أيضاً لخاصيتها المضادة للعملية الالتهابية.

توجد آليات كثيرة جداً لعمل الستيرويدات القشرية منها:

1. يقلل من تعرض الخلايا اللمفاوية للمستضدات.
2. يقلل من ربط المعقدات المناعية على البلاعم.
3. يقلل من مقدرة البلاعم على النشاط المبيد للجراثيم bactericidal activity، تحضير المستضدات antigen processin ، وانتاج الأنترلوكين -1 (Interleukin - 1
4. يقلل من إفراز الليمفوكينات والبروستاغلاندينات.
5. يقلل من عملية الجذب الكيميائي، ورحيل العدلات الى مكان الالتهاب.

4. **التشعيع irradiation**: إن الأشعة تخرب الأعضاء اللمفية ونقي العظام. وذلك بتأثيرها على DNA وخصوصاً في مراحل انقسام الخلايا، وبالتالي فالخلايا اللمفاوية في مرحلة الانقسام تكون أكثر الخلايا تأثراً بالأشعة المؤينة Ionizing radiation.

بعض الملامح العامة لاستعمال التثبيط المناعي

1. تثبيط المناعة، وخاصة في المرضى المنهكين، سيعرضهم أكثر من غيرهم للأخماج الحادة، والأخماج الإنتهازية، وإزمان الأخماج الموجودة مسبقاً في الجسم.
2. إذا استعملت مثبطات المناعة بكميات كبيرة ولمدة طويلة، فستؤهب لظهور بعض الخباثات، وذلك لتثبيط دور المناعة في القضاء على الخلايا الخبيثة.
3. جميع المواد الكيميائية والحيوية المستعملة لتثبيط المناعة لها أهمية في تثبيط الاستجابة الأولية، ولكن دورها يقل جداً في إيقاف أو إبطال الاستجابة التي تكون قد حدثت فعلاً ومستمرة لفترة زمنية. على سبيل المثال في زرع الكلية فإن إعطاء مثبطات المناعة قبل الجراحة أو أثناءها أكثر فاعلية من إعطاء هذه المركبات حينما يبدأ حدوث الرفض فعلاً.

من أجل ذلك فدور مثبطات المناعة في أمراض المناعة الذاتية يكون أقل من دورها في ازدراع الأعضاء لأن أمراض المناعة الذاتية تكون الاستجابة المناعية قد حدثت منذ فترة طويلة قبل استعمال الأدوية.

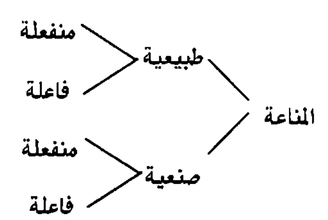
9

الاستعمالات السريرة للتمنيع

1. المناعة الطبيعية.
2. التمنيع الصنعي المنفعل artificial passive immunisation.
3. التمنيع الصنعي الفاعل artificial active immunisation.
4. تفاعل الضد ـــ مستضد واستخداماتها المخبرية المتنوعة.

1. المناعة الطبيعية natural immunity

إن المناعة النوعية صنفان، أحدهما يكتسبه الإنسان من الطبيعة ويسمى المناعة الطبيعية، والصنف الآخر يحدثه الإنسان صنعياً ويسمى المناعة الصنعية artificial immunity، وينقسم كل صنف منهما إلى نوعين منفعل passive أو فاعل active.



آ– المناعة الطبيعية المنفعلة natural passive immunity:

يمكن أن يكتسب الوليد بعض الغلوبلينات المناعية IgG النوعية من الأم عبر المشيمة، وتظل هذه الغلوبلينات المناعية لمدة ستة شهور تقريباً، كما تفرز IgA في حليب الأم، وتوفر حماية موضعة للسبيل الهضمي بالنسبة للطفل.

ب– المناعة الطبيعية الفاعلة natural active immunity:

الإنسان بتماس مباشر مع كثير من المستضدات (جراثيم — فيروسات... الخ) والتي تدخل الجسم من أماكن مختلفة. في كثير من الأحيان لا تحدث هذه الأحياء الدقيقة أي مرض أو أعراض سريرية، ولكنها في نفس الوقت تُحفِّز الجهاز المناعي لإنتاج كثير من الأجسام المضادة النوعية، وكذلك تتحسس الخلايا المناعية لمثل هذه المستضدات.

2. المناعة الصنعية المنفعلة artificial passive immunisation

تعطى في هذه الحالة المصول الجاهزة المحتوية على الأضداد حتى تتيح فرصة للفرد أن يقاوم أو يعادل neutralize أي مستضدات أو سموم قد تصل إلى الفرد. ويمكن تقسيم هذه المصول إلى الأنواع التالية:

آ– الغلوبلينات المناعية الكلية whole immunoglobulin:

وهذه عبارة عن ترسيب قَرِّي cryopricipitation لجميعة كبيرة من البلازما تحت ظروف عقيمة، تحتوي هذه الرسابة على خليط كبير من الأضداد التي إذا حقنت في فرد توفر له نوعاً من المناعة المنفعلة، وتفيد تلك الطريقة المرضى ذوي المناعة الضعيفة أو أحياناً كتمنيع منفعل في الحالات التي لا يوجد لها لقاحات نوعية مثل التهاب الكبد بالنمط A أو النزلة الوافدة.

ب– الغلوبلينات المناعية النوعية specific immunoglobulin:

هي مصول معقمة للأضداد الإنسانية النوعية التي حصل عليها من بلازما متطوعين، وتحتوي على عيارات عالية من الأضداد النوعية لأمراض معينة، وقد أمنت شركات تجارية كثيراً من هذه الغلوبلينات المناعية النوعية مثل:

- الغلوبلين المناعي للكزاز Tetanus immunoglobulin.
- الغلوبلين المناعي لالتهاب الكبد Hepatitis B immunoglobulin B.
- الغلوبلين المناعي للكلب Rabies immunoglobulin.

ج- الترياقات Antitoxins:

هي عبارة عن محاليل تحتوي على الأضداد المستخلصة من الحيوانات التي مُنِّعت ضد مستضدات سُمية معينة. هذه المحاليل تستعمل بكثرة في الممارسة لعلاج بعض ذيفانات الجراثيم وبعض سموم الثعابين... الخ.

ومن أمثلة هذه الترياقات:

- ترياق الخناق diphtheria antitoxin..
- ترياق الوشيقة botulism antitoxin.

3. المناعة الصنعية الفاعلة Artificial active immunization :

يتم هذا النوع من التمنيع بحقن المستضدات المراد تمنيع الجسم بها، تحفز هذه المستضدات الجهاز المناعي للجسم، وتكون الاستجابة المناعية بصنع الأضداد المناسبة وتحسيس Sensitization الخلايا المناعية تجاه هذه المستضدات. يتم هذا النوع من التمنيع إما باستعمال اللقاحات Vaccines أو استعمال الذوفان Toxoids.

أولا : اللقاحات Vaccines:

اللقاح هو عبارة عن معلق suspension من الأحياء الدقيقة (جراثيم أو حمات) والتي قد تم قتلها أو وُهِّنت، وبالتالي حقنها لا يؤدي إلى خمج ولكن إلى استجابة مناعية، كفيلة أن تمنع حدوث المرض إذا تعرض الإنسان لنفس العضيات التي مُنّع الجسم لها. ويوجد ثلاث أنواع مهمة لهذه اللقاحات.

1. لقاحات الحمات والجراثيم الميتة Killed virus & bacterial vaccine :

تحضر هذه اللقاحات عن طريق تعطيل كامل الجسيم الحموي inactivation of the virion إما بوسائط كيميائية أو بالحرارة، وحين حقنها في الجسم تحفز إنتاج

أضداد للمستضدات السطحية فقط للحمة surface antigens only ومن مزايا هذا النوع من اللقاحات هو إمكانية جمع أكثر من نوع واحد من اللقاحات polyvalent vaccines (أي جسم حموي لذراري مختلفة strains)

أما مساوئه فتشمل احتمال حدوث فرط تحسس، ويحتاج لجرعات داعمة، والمناعة المتواسطة بالخلايا تكون ضعيفة. ومن أمثلة هذه اللقاحات لقاح التهاب سنجابية النخاع poliomyelitis (لقاح سولك)، ولقاح الكلب، ولقاح المستدمية النزلية influenza.

ومن أمثلة لقاحات الجراثيم الميتة:

آ- لقاح التيفية ونظير التيفية Typhoid & paratyphoid A&B (TAB): وهو معلق من مستعمرات من جراثيم التيفية ونظير التيفية التي عطلت (قتلت) بتركها في حرارة 60م لمدة 30 دقيقة ويعطى اللقاح (0.5) مل ثم (1) مل بعد أسبوع، ويعطي مناعة تستغرق سنتين تقريباً.

ب- لقاح الشاهوق whooping cough vaccine، وذلك بقتل جراثيم البورديتيلة الشاهوقية pertussis Bordetella بواسطة الفورمالين. يعطى اللقاح على ثلاث جرعات، كل منها 1 مل بفاصل زمني مقداره 4 أسابيع .

2. اللقاحات الجرثومية والحمية الحية Live viral & bacterial vaccin:

آ- بالنسبة للحمات: تستعمل ذراري مُوَهّنة، ومن مميزاها أنها تستعمل كجرعة واحدة، وتعطي مناعة خلطية ومتواسطة بالخلايا بشكل جيد.

ومن أمثلة هذه اللقاحات، لقاح النكاف، والحصبة، والحصبة الألمانية rubella والتهاب سنجابية النخاع (لقاح سابين) ، ولقاح الحمى الصفراء.

ب- بالنسبة للجراثيم الحية الموهّنة: فأشهرها لقاح BCG ــ وهي عصيات موَهنة حية ــ ويُعطى اللقاح في أدمة الجلد بمقدار 0.1 مل من اللقاح.

3. اللقاحات المكونة من جزيئات مستضدية من الجسم الحموي subunits of verion

مثل لقاح الحمة الغدية. وأحياناً يصنع بعض مستضدات الجسيم الحموي عن طريق الهندسة الوراثية مثل لقاح التهاب الكبد بالحمة B .

ثانيا. الذوفانات Toxoids:

الذوفانات هي محضرات من الذيفان المعطل inactivated toxin بوساطة الفورمالين، ورغم فقدان الفعالية الحيوية للذيفان إلا أن قوته المناعية كمستضد تبقى كما هي، وبالتالي حقنه في الإنسان ينبه الجهاز المناعي لتكوين الترياق antitoxin بشكل فاعل وأهم أنواع الذوفانات المستعملة سريرياً، ذوفان الخانوق وذوفان الكزاز.

10

المناعة والأورام

ما تزال تمثل مشكلة السرطان أحد أهم المشاكل الطبية التي تشغل بال المجتمعات، فمن المتوقع والحال كذلك أن تشغل حيزاً كبيراً من تفكير وأبحاث واهتمام العاملين في المجال الطبي. انعكس ذلك على الكم الهائل من المعلومات الحديثة المتطورة والمتغيرة بين سنة وأخرى حول ما يتعلق بعلم الأورام سواء على صعيد طرق التشخيص أو وسائل العلاج، أو الحد من الاختلاطات... الخ.

و لم يقف علماء المناعة خارج الحلبة متفرجين على ما يحدث، وهم في هذه الحقبة الزمنية زعماء المصارعة ــ بل حملوا سهامهم وسيوفهم، ونزلوا وسط الحلبة، لقتل هذا الثور الهائل الهائج الذي يسمى السرطان ــ وخرجت أبحاث علم المناعة في السنوات العشر الأخيرة، بكل ما هو جدير بالاهتمام، من ناحية السببيات etiology، والإمراضية pathology، والسير، والإنتقال، ووسائل الكشف والتشخيص، وطرق العلاج أو الحد من الانتشار، مئات الآلاف من الأبحاث كلها تحدد علاقة المناعة مع كل هذه الأشياء، حتى أصبح علماً كاملاً متخصصاً ومنفرداً، له مراجعة وكتبه.

ورغم كل هذه الثورة العلمية الحقيقية، فإن العلوم الطبية في العالم الثالث، ما زالت بعيدة كل البعد عنها، بل ربما يتخرج طلبة الطب دون أن يسمعوا ولو معلومات عامة عن هذه المواضيع، وأعتقد أن الغالبية العظمى من الممارسين بل والمختصين لا تتاح لهم فرصة الإطلاع على ما يجرى حول هذه الأبحاث لسبب أو لآخر، وقد وجدت أنه من المناسب أن أذكر ولو لمحة مختصرة جداً عن الأفكار والأبحاث الهامة التي تمت حول العلاقة بين علم المناعة والأورام، وخصوصاً تلك الأبحاث الواعدة بتقديم بعض الحلول للمشاكل المتعددة للسرطان سواء من ناحية التشخيص أو العلاج أو المتابعة... الخ.

هل هناك علاقة بين السرطان والمناعة؟

لقد وضعت فرضيات كثيرة جداً تفسر بطريقة أو أخرى وجود علاقة ما بين السرطان والمناعة، ويمكن تعداد بعض هذه التوجهات والفرضيات فيما يلي:

1. إن نسبة وقوع حالات السرطان تكون عالية في طرفي مجال العمر أي الطفولة والشيخوخة ــ وهي نفس الفترة الزمنية التي تتناقص فيها مناعة الإنسان.
2. المرضى المصابون بنقص المناعة (مثل الإيدز) ترتفع لديهم نسبة وقوع الحالات السرطانية النادرة مثل سرطان كابوسي.
3. الأطفال المصابون ببعض المتلازمات المناعية يصابون بالأورام السرطانية أكثر من غيرهم، وغالباً ما يصابون باللمفومات أو ابيضاض الدم النقوي الحاد. مثال: الأطفال المصابون بمتلازمة ويسكوت ألدريخ Wiskott Aldrich syndrome، وهو مرض يصيب الذكور من الأطفال، يحدث فيه تلف تدريجي للتوتة، وبالتالي يحدث عيب في المناعة المتواسطة بالخلايا ونقص خلايا T. كما يقل الغلوبلين المناعي M (IgM). يتظاهر المرض بفرفرية نقص الصفيحات، زيادة الإصابة بالأخماج، والأكزيمة، الوفاة غالباً قبل سن العاشرة من النزف أو الخمج أو الخباثة.
4. نسبة وقوع الأورام في المرضى الموضوعين على مثبطات المناعة (مثل مرضى غرس الأعضاء) أعلى بكثير من أمثالهم الأسوياء، ولم تكتف المسألة على مجرد المشاهدات والإحصاءات بل تعدتها إلى الأبحاث التطبيقية، وهذه أمثلة قليلة عليها:

(1) لقد أظهر مرضى السرطان علامات فرط التحسس سواء العاجلة (دليل مناعة خلطية) أو الآجلة (مناعة بتواسط الخلايا)، إذا حقنت خلاصات extract من الخلايا السرطانية الموجودة لديهم.

(2) لقد فشل نمو الخلايا السرطانية، إذا نقلت من الورم الأولي من إنسان، وزرعت تحت الجلد.

(3) أظهرت أبحاث كثيرة جداً أن نسبة الخلايا الورمية المنتقلة من الورم الأصلي عن طريق الدم أكثر بكثير جداً من نسبة وقوع النقائل، أي أن الجسم يتخلص من هذه الخلايا المنتقلة ــ بطريقة أو أخرى ــ قبل نموها وظهورها على هيئة نقائل metastasis.

(4) لقد أجريت أبحاث كثيرة على ورم الأورمة العصبية (وهي أورام شديدة الخباثة تظهر في الطفولة، وهي أكثر أورام خلف الصفاق وقوعاً بعد ورم ويلمز، وغالباً ما تحدث هذه الأورام في الكظر ولكن قد تنشأ في العقد الودية الأخرى، تحدث الإنتقالات في مرحلة مبكرة من المرض وإنذاره سئ. ولإظهار العلاقة بين المناعة والخباثة وجدت المعطيات التالية:

آ- اللمفاويات السامة للخلايا Tc في دم الأطفال المصابين بورم الأرومة العصبية تتفاعل مع خلايا الورم وتحلها Cytolysis، ولا تتفاعل مع الخلايا السليمة أو خلايا أورام أخرى.

ب- الخلايا اللمفاوية المأخوذة من أمهات الأطفال المصابين بورم الأرومة العصبية لها خاصية الإنسمام الخلوي Cytotoxicity إذا وضعت في الزجاج مع خلايا ورم الأرومة، ولكن لا تأثير لها على خلايا الأورام الأخرى.

ج- لقد أمكن (في بعض الحالات) استخلاص بعض الأضداد السامة للخلايا الموجهة ضد ورم الأرومة العصبية سواء من دم الطفل المصاب أومن دم أمه.

(5) لقد أثبتت الأبحاث المتعددة وجود بعض المستضدات ــ التي يمكن اعتبارها نوعية ــ على سطوح الخلايا السرطانية، وأطلق عليها المستضدات المرافقة للأورام Tumour associated antigens (TAAs) أو أحياناً المستضدات السرطانية Onco - Antigens. ولأهمية هذا الموضوع من الناحية التشخيصية والعلاج والمتابعة، سنأتي على ذكرها بشئ من التفصيل.

المستضدات المرافقة للأورام (TAAs)

يستعمل هذا التعبير بشكل واسع في مجال علم الأورام والمناعة والعلوم المخبرية، وتعريف هذا التعبير يمثل صعوبة لعدم إمكانية تحديده بشكل دقيق ــ ولكن بشكل عام يمكن القول بأن المستضدات المرافقة للأورام ــ هي واسمات معينة (مستضدية)، ومن صفات ومميزات هذه المستضدات المرافقة للأورام ما يلي:

1. قد تكون هذه المستضدات مرافقة فقط، وقد توجد علاقة سببية بينها وبين حدوث الخباثة مثل المستضدات الفيروسية المرافقة لبعض السرطانات (مستضدات حمة B وترافقها مع سرطان الكبد) (انظر الجدول اللاحق).

2. نسبة وجود هذه المستضدات في الخباثة يكون مرتفعاً، ولكن قد توجد هذه المستضدات في حالات مرضية أخرى، ولكن نسبة تواترها، وتركيزها في الحالاتالأخرى يكون أقل.

3. إذا كانت المستضدات نوعية لسرطان معين ويتشارك فيه كل من لديه هذا السرطان أطلق عليه (المستضد السرطاني النوعي Tumour specific antigen مثل المستضد النوعي للموثة (Prostatic specific antigen والذي يترافق مع معظم حالات سرطان الموثة).

4. بعض هذه المستضدات تكون موجودة بشكل طبيعي في الإنسان السوي ولكن تركيزها يزداد بشكل كبير إذا حدث سرطان، فمثلاً بروتينات النقيوم Myeloma protein والتي تفرز بكميات كبيرة جداً في أورام النقي، هي مفرزات خلايا بيتا السوية، ولكن تكون تراكيزها سوية في الإنسان السوي، وكذلك مستضد الابيضاض اللمفاوي الحاد المشترك Common.Acute lymphoblstic leukemia Antigen CALLA والذي يتواجد بتركيز مرتفع في هذا النوع من الابيضاض في الأطفال، في حين يكون التركيز قليلاً جداً في الأطفال الأسوياء.

5. بعض المستضدات تكون موجودة بشكل طبيعي في الحياة الجنينية، وتختفي هذه المستضدات بعد الولادة مباشرة أو بعد فترة قصيرة. ولكن يعود ظهور هذه المستضدات مع تنشؤ بعض السرطانات، ومن أمثلة هذه المستضدات ألفافيتوبروتين α fetoprotein والمستضد السرطاني المضغي Carcino embryonic antigen (CEA).

جدول يوضح نوع المستضدات المرافقة للأورام (TAAs) ونوع الأورام المتلازمة معها*:

المستضد المرافق للورم	الورم
أ ـ المستضدات الحمية viral	
حمة التهاب الكبد B .	السرطان الأولي للكبد
• حمة الحليموم الإنساني 16 ، 18 Human papilloma virus	سرطانة عنق الرحم
• حمة ابيضاض الدم بالخلية T الانساني Human T cell . Leukemia virus(HTLV.1)	ابيضاض الدم بالخلية T في الكاهل
• حمة ابشتاين ـ بار	لمفوم بيركيت
ب ـ مستضدات جنينية:	
• ألفا فيتوبروتين (α fetoprotein	سرطان الكبد البدئي. سرطان الخصية والمبيض، سرطان المعدة والمعثكلة
• المستضد السرطاني المضغي CEA	سرطان القولون والمستقيم، سرطان المعثكلة... الخ.
ج ـ مستضدات مختلفة:	
• بروتينات النقيوم Myeloma protein	النقيوم المتعدد
• المستضد الموثي النوعي Prostatic Specific A(PSA)	سرطانة الموثة.
• الفسفتاز الحامضية للموثة.	سرطانة الموثة.
• البروتين الرابط للكالسيوم S - 100	الميلانوم.
• البروتين السكري CA - 125	سرطانة المبيض.
• البروتين السكري CA 19 - 9	سرطانة المعثكلة.
• البروتين السكري CA 15 - 3	سرطانة الثدي والرئة

*مأخوذ من

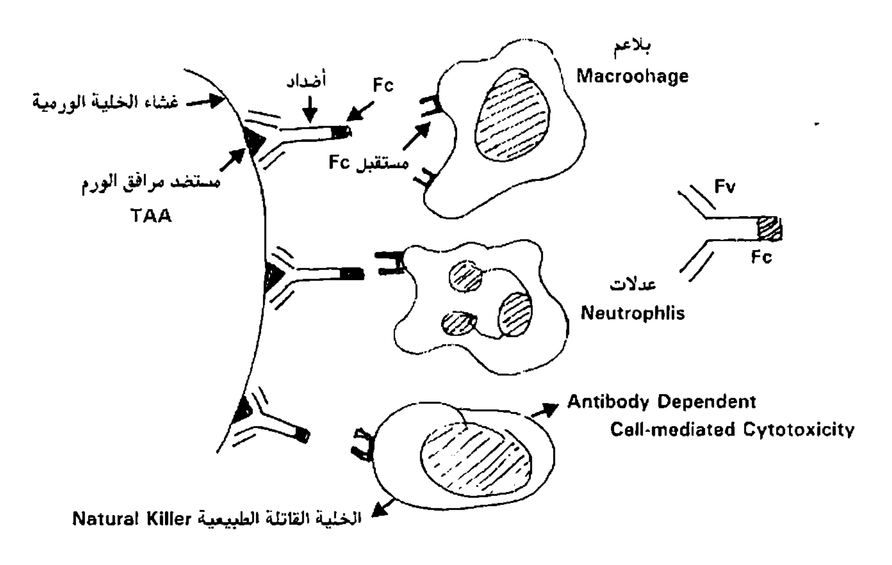
Hyde RM, Immunology (3nd-edit) NMS series williams, williams philadelphia, 1995 p 720

ما هي الاستجابة المناعية للجسم باتجاه الأورام؟

هناك استجابة مناعية للجسم تجاه الأورام، بنوعيها، أي المناعة الخلطية، والمناعة بتواسط الخلايا ويمكن تعداد العمليات والآليات التي تحدث في كل صنف من هذه الاستجابة:

المناعة الخلطية تجاه الخلايا الورمية

1. تبدأ المناعة الخلطية، من تكوين بعض الأضداد التي تتحد على سطح الخلايا الورمية مع مستضداتها النوعية.
2. القطعة الثابتة Fc من جزئ الأضداد يجذب العدلات والبلاعم عن طريق مستقبلات Fc الموجودة على سطوحها، فتلتصق العدلات والبلاعم بالخلية الورمية وتبلعمها (انظر الشكل 5).



الشكل (5): يوضح تفاعلات المناعة الخلطية بالنسبة للخلية الورمية

3. مستقبلات Fc الموجودة على الخلية القاتلة الطبيعية تنجذب إلى الأضداد الملتصقة على الخلايا الورمية، ومن ثم تقتلها بالانسمام الخلوي Cytotoxicity عن

طريق العملية التي يطلق عليها ADCC الإنسمام الخلوي المتواسط بالخلايا والمعتمد على الأضداد Antibody Dependent Cell - mediated Cytotoxicity

4. اتحاد الأضداد مع المستضدات الورمية سواء الملتصقة على الغشاء أو الجائلة في المصل، تحفز عناصر المتممة وتؤدي إلى تحلل lysis الخلايا الورمية أو تسهل عملية البلعمة عن طريق البلاعم والعدلات.

المناعة بتواسط الخلايا اتجاه الورم:

1. الخلايا T المساعدة (Th) والمحسسة للخلايا الورمية تفرز وسائطها المختلفة من السيتوكينات مثل (العامل المنشط للبلاعم Macrophage activator Factor والعامل الجاذب للبلاعم Macrophage Chemotaxis Factor ...الخ).
2. تفرز البلاعم المنشطة العامل المنخر للورم Tumour necrosis Factor.
3. اللمفاويات T السامة للخلايا Tc تنجذب إلى مستضدات الورم عن طريق CD8 وتقتل الخلايا الورمية.

استعمال الآليات المناعية في تدبير الحالات السرطانية:

تعتبر الأفكار الطموحة في حقل الآليات المناعية واستعمالها في علاج مرضى السرطان مرجعاً واسعاً يؤمل بالخير، ويكفي أن نعدد بعض هذه الأفكار:

1. تصنيع أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies تكون نوعية لبعض مستضدات الخلايا الورمية، ووسم هذه الأضداد بواسمات سامة أو عناصر مشعة فحين حقن هذه الأضداد ستتحد مع مستضداتها على الخلايا الورمية دون غيرها وبالتالي تركيز الدواء السام أو المادة المشعة على الخلايا الورمية.
2. استنبات خلايا T المحسسة للخلايا الورمية، وذلك بوضع الخلايا اللمفاوية مع جزئ الورم في منابت خاصة، وإضافة الانترلوكين 2، فتتكاثر الخلايا T4 وتكون الذراري المحسسة جداً للخلايا الورمية، مكونة نسيلة كاملة من خلايا Tc أو اللمفاويات السامة Cytotoxic T lymphocyte إن إعادة حقن ركازات من هذه الخلايا اللمفاوية سيؤدي

إلى ارتشاحها في الورم وقتل الخلايا الورمية، من أجل ذلك سميت هذه الوسيلة ارتشاح الورم باللمفاويات Tumour - Infiltrating Lymphocytes (TIL).

3. جُرب حقن مركبات منشطة للبلاعم مثل حقن BCG، والانترفيرون غاما، ومركبات كثيرة أخرى، وقد لوحظت نتائج مشجعة . تعمل البلاعم المنشطة على قتل الخلايا السرطانية.

11

العوز المناعي المكتسب والولادي

توفرت الآن طرق تشخيص حالات عوز المناعة، سواء الولادية (نادرة) أو المكتسبة (أكثر شيوعاً)، ويمكن أن تشمل اضطراباً في خلايا بيتا أو الخلايا التائية أو البلاعم أو عناصر المتممة، ولقد قدرت نسبة حدوث مثل هذه الإضطرابات بشكل تقريبي فكانت: 50-75% بسبب خلل في تكوين الغلوبلينات المناعية، 5-10% بسبب اضطراب في المناعة الخلوية، 10-25% خليط من الإضطرابين السابقين وأخيراً 1-2% فقط بسبب اضطرابات عناصر المتممة والبلعمة.

إن الملامح التي توجه عادة لحالات العوز المناعي كثيرة:

1. الملامح التي غالباً ما توجد وتوجه بشدة نحو التشخيص:

- الأخماج المزمنة أو الراجعة (أكثر مما هو متوقع).
- حينما لا يستجيب الخمج أو تكون الاستجابة ضعيفة للعلاج المعتاد.
- أن يكون الخمج بعوامل غير معتادة (أخماج انتهازية).

2. الملامح التي تدعو إلى الشك بعوز مناعي:

- الاسهالات المزمنة.
- الطفح الجلدي (الأكزيمة، داء المبيضات Candidiasis)
- فشل النمو.

- الضخامات الطحالية الكبدية.
- خراجات متكررة، أضداد ذاتية وأمراض مناعة ذاتية.

3. ملامح تترافق مع بعض الاعواز الخاصة:

- الرنح ataxia وتوسع الشعيرات Telangiectasia.
- اعتلالات الغدد الصم المجهولة السبب.
- مَهَقْ جزئي partial albinism وأكزيمة.

ويعطي الجدول التالي تقسيم حالات عوز المناعة الأولى حسب ما افترضته منظمة الصحة العالمية سنة 1970 :

	الخلية الجذعية	خلايا T	خلايا B	Ig
1. العوز المناعي المشترك:				
• خلل تكون شبكي Reticular dysgenesis	م	م	م	م
• نقص غاما غلوبين لسويس suiss agama globulinemia	م	م	م	م
• لا تنسج لمفاوي للتوتة alymphoplasia of thymus	م	م	م	م
2. خلل في المناعة المتواسطة بالخلايا:				
• متلازمة دي جورج .Di George S	ط	م	ط	ط
• متلازمة نيزيلوف .Nezelof S	ط	ط	ط	ط أوم
• رنح وتوسع شعيرات ولادي Hereditary ataxia telangiectasia	؟	م	م	ط أوم
• متلازمة ويسكوت ألدريخ .Wiscott Aldrich S	؟	م	م	م (IgM)
3. خلل في المناعة الخلطية:				
• غياب غاما غلوبلين (نمط بروتون)	ط	ط	م	م
• نقص غاما غلوبلين المكتسب (مجهول السبب)	؟	ط	م	م
• نقص غاما غلوبلين المكتسب (توته)	؟	ط أوم	م	م
• العوز المتغير (تأثير واحد أو أكثر من عوامل المناعة)	ط	ط	م	م

م = متأثرة ، ط = طبيعي.

عوز المناعة الأولي

بشكل عام جميع الحالات الأولية أو الولادية لعوز المناعة نادرة.

ويمكن أن نضع الخطوط العريضة لكل نوع من أنواع عوز المناعة كالتالي:

عوز المناعة الخلطية الأولية (الوراثية hereditary)

- غالباً ما تتظاهر الأعراض بعد الشهور الستة الأولى بعد الولادة وذلك بعد اختفاء المناعة الخلطية التي أخذها المولود من أمه.
- غالباً ما تكون الإمراضية على شكل أخماج مثل ذات الرئة Pneumonia، اسهالات، التهاب الأذن الوسطى، التهاب الجيوب، التهاب السحايا، التهاب الدماغ encephalitis، التهاب الكبد الخموي Viral hepatitis.
- الأحياء الدقيقة المتهمة بهذه الأخماج تشمل عادة، المكورات الرئوية، المستدمية النزلية hemophilus influenza، المكورات السحائية...الخ.وعادة ما تتميز هذه الحالات بنقص تنسج في الأعضاء اللمفاوية (العقد اللمفاوية، الغّدانيات adenoids، اللوزات Tonsils....الخ)

عوز المناعة الأولية المتواسطة بالخلايا (الوراثية)

- عادة ما تتظاهر أعراض وعلامات هذا النوع في الأسابيع الأولى من الحياة.
- أكثر ما تتظاهر على شكل ذات رئة، وإسهالات، والإصابة بداء المبيضات.
- العوامل الممرضة تشمل الحمات (حمة مضخمة الخلايا CMV ، حمة ابشتين بار، حمة الحلأ herpes..الخ). والأوالي مثل (المتكيسة الرئوية Pneumocystits) والفطور مثل (المبيضات Candidiasis، الرشاشية aspirgilli... الخ)
- تترافق هذه الحالات عادة مع نقص اللمفاويات.

أمراض نقص المناعة المكتسبة

هذه الحالات أكثر شيوعاً بكثير من الحالات الولادية. وأخذت أهمية كبيرة جداً بعد ظهور متلازمة عوز المناعة المكتسبة (الإيدز AIDS) والتي سيفرد لها حديث خاص في هذا الكتاب.

أما الأسباب الأخرى لنقص المناعة المكتسبة فتشمل:

1. الخباثات: مثل

- اللمفوم الخبيث malignant Lymphoma.
- داء هودجكن.
- ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن (CLL).
- ورم البلزميَّة plasmacytoma وورم النقي المتعدد.
- السرطانة.

تضطرب في هذه الحالات المناعة الخلطية والخلوية بدرجات مختلفة، وكذلك تقل الغلوبلينات المناعية بمستويات مختلفة، ولكنها قد تزداد في حالات أخرى.

2. العلاج بالمواد السامة للخلايا أو الستيرويدات أو تطبيق المعالجات الشعاعية، والإشعاعات المؤينة، هناك اضطرابات في وظيفة الخلايا البائية والتائية، مع نقص في الغلوبلينات المناعية في الدم.

3. نقص البروتينات العامة: كما في الحروق الواسعة أو متلازمة النفروز أو الاعتلال المعوي الفاقد للبروتين أو قلة تصنيعه كما في تشمع الكبد أو سوء التغذية الحروري البروتيني Prxotein Colorie Malnutrition.

في كل هذه الحالات تفقد مع البروتينات المفقودة جزء كبير من الغلوبلينات المناعية.

الباب الثالث

التفاعلات بين الأضداد والمستضدات في الزجاج

12

التفاعلات بين الأضداد والمستضدات في الزجاج

تمهيد

إن التفاعل الأساسي بين الضد والمستضد هو عملية اتحاد تتم في نقطة معينة من المستضد يطلق عليها محددة المستضد epitope أو الناشبة hapten مع شكل متمم لهذه النقاط على الضد (الجزء المتغير variable region) وقد قسم هذا التفاعل بين الضد والمستضد حسب نوع الاختبار الذي يكشف عنه إلى ثلاث أنواع:

1. التفاعل الأولي:

تعتمد هذه المجموعة من الاختبارات على قياس الاتحاد بين الضد والمستضد، ومبدأ جميع هذه التجارب في التفاعل الأولي، هو تعرف الضد على المستضد، والاتحاد به. يمكن قياس كمية هذه الأضداد التي اتحدت بوسائل مثل:

آ- المقايسة المناعية الشعاعية Radioimmunoassay (RIA)

ب- المقايسة المناعية الومضانية Fluorescence immunoassay (FIA)

ج- المقايسة المناعية الأنظيمية Enzyme immunoassay (EIA)

إن اختبارات التفاعل الأولي أكثر حساسية من النوعين الثانوي والثالثي، ولا يتأثر كثيراً بالظروف المحيطة بالاختبار.

2. التفاعل الثانوي:

أحياناً يظهر الاتحاد بين الضد والمستضد بشكل مباشر أو يحتاج إلى وسيلة لإظهاره بشكل غير مباشر،وقد وصفت طرق لاظهار هذا الاتحاد، سميت بطرق التفاعل الثانوي، منها:

آ- طرق الترسيب Precipitation: إما في السائل أوفي أوساط هلامية gel.

ب- طرق التراص Agglutination: وهي أن المستضد يغلف إما كريات حمراء أو جسيمات من اللاتكس أو البنتونات Latex or Pentonite particle فإذا وجدت الأضداد النوعية لهذه المستضدات جعلت الكريات الحمر أو الجسيمات ترتص مع بعضها بشكل ظاهر عيانياً أو مجهرياً. ويمكن أن تغلف جسيمات اللاتكس أو الكريات بالأضداد فإذا أضيفت إليها المستضدات النوعية حدث التراص.

ج- تثبيت المتممة Compliment Fixation إن اتحاد الضد مع المستضد يتطلب وجود المتممة واستهلاكها أثناء هذا الاتحاد.ويمكن بطريقة خاصة ـــ (ستشرح لاحقاً) ـــ الكشف عن وجود المتممة.إن وجدت فمعنى ذلك عدم حدوث الاتحاد لغياب الضد أو المستضد. أما غياب المتممة فيعني حدوث الاتحاد وبالتالي وجود الضد أو المستضد أيهما يجري الكشف عنه.

3. التفاعل الثالثي Tertiary reaction:

إن اتحاد الضد مع المستضد يصحبه أحياناً بعض التفاعلات الحيوية التي استغلت وصمم لها بعض الاختبارات الخاصة. هذه التفاعلات الحيوية ـــ والتي أطلق عليها التفاعل الثالثي ـــ، تشمل مايلي:

آ- اختبارات البلعمة الطهاية Phagocytosis- opsonization.

ب- اختبارات الجذب الكيميائي Chemotaxis.

ج- اختبارات الإدمصاص المناعي immune adherence.

د- اختبارات زوال الحبيبات الخلوية cellular degranulation.

كل هذه الاختبارات خاصة جداً، ولا تجري روتينياً،ولكن لها مجالات في البحث العلمي، والمراكز المتخصصة.

حساسية ونوعية هذه الاختبارات المناعية

أولا ، الحساسية:

حساسية أي اختبار هي مقدرة هذا الاختبار على كشف أقل كمية ممكنة من المادة المراد الكشف عنها.فإذا كان (اختبار أ) لا يستطيع أن يكشف عن أقل من 1ملغ من مادة ما،في حين أن (اختبار ب) يستطيع أن يكشف عن 1ميكروغرام من نفس المادة،قلنا أن حساسية الاختبار ب أكبر ألف مرة من الاختبار أ.

بالنسبة للاختبارات المناعية تختلف الحساسية بشكل كبير جداً بين الأنواع المختلفة من الاختبارات ولكن بشكل عام يكون اختبار التفاعل الأولي أكثر حساسية بشكل كبير من اختبارات التفاعل الثانوي.

ولنعطي مثلاً على ذلك قياس الألفا فيتوبروتين Fetoprotein، فبوساطة اختبار الترسيب في هلامة الآغار، فإن الحساسية هي 3000 نانوغ/مل (أي لا يكشف عنه إذا كان التركيز في المصل أقل من ذلك). في حين قياس الألفا فيتوبروتين بالمقايسة المناعية الشعاعية يمكن الكشف حتى واحد (1نغ/مل) أي أن الحساسية أكبر بـ 3000 مرة، ومن الجدير بالذكر أن نشير إلى أن زيادة الحساسية تعطي إيجابيات كاذبة كثيرة، في حين نقص الحساسية يعطي سلبيات كاذبة كثيرة. ويبين الجدول الآتي درجة حساسية مجموعة اختبارات التفاعل الثانوي.

جدول الحساسية بالنسبة للاختبارات المناعية(للتفاعلات الثانوية) بين الضد والمستضد *

نوع الاختبار	أقل كمية من الأضداد (ميكروغ) التي يحتاجها التفاعل حتى يمكن الكشف عنه
1. الترسيب في الأنبوب	0.1
2. الانتشار المناعي Immunodiffusion	0.3 - 0.1
3. التراص Agglutination	
آ ـ النوعي qualitative	0.05
ب ـ الكمي	0.1 - 0.02

* Henry, JB (ed): Clinical Diagnosis & management for laboratory methods, 18 th ed. Philadelphia, WB Sauders Company, 1991 P85.

نوع الاختبار	أقل كمية من الأضداد (ميكروغ) التي يحتاجها التفاعل حتى يمكن الكشف عنه
4. التراص الدموي (المنفعل passive)	0.001
5. اختبار كومبس	0.01
6. تثبيت المتممة	0.05

ثانيا ، النوعية:

هي مقدرة اختبار ما أن يكشف عن مادة معينة،ولا يتدخل في هذا الكشف مادة أخرى.وبالنظر إلى الاختبارات المناعية فإن النوعية تختلف من اختبار لآخر.فبعض الاختبارات نوعية جداً،بحيث لا يحدث أي تداخل من مواد أخرى مشابهة يمكن أن تؤثر على النتيجة.في حين توجد اختبارات مناعية تحدث فيها درجة من التداخل أو ما يطلق عليه أحياناً بالتفاعلات التصالبية cross reaction فمثلاً اختبار التراص للبروسيلة المجهضة يحدث بينه وبين البروسيلة المالطية نوع من التصالب. ونقول عن هذا التفاعل في هذه الحالة أنه غير نوعي للبروسيلة المجهضة non specific.

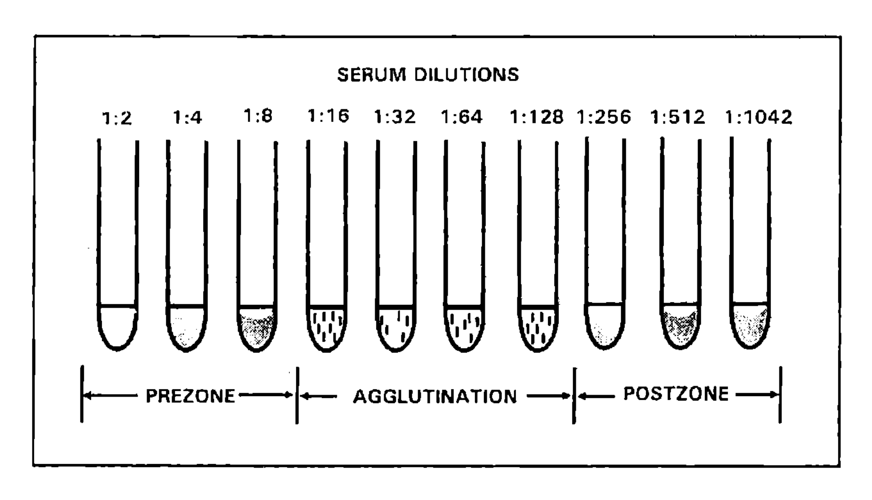
لقد حُسّنت النوعية specificity للمقايسات والاختبارات المناعية منذ إدخال تقنية استعمال الأضداد الوحيدة النسيلة monoclonal antibodies ويقصد بهذه الأضداد أنها مجموعة متجانسة جداً من الأضداد الموجهة إلى محدّدة مستضدية epitope واحدة.في حين أن الأضداد متعددة النسيلة polyclonal antibodies والتي تحضر بحقن مصل في حيوان التجارب وبعد فترة يؤخذ مصله والذي يحتوي على هذا النوع من الأضداد وأنواع أخرى كثيرة كانت موجودة في المصل المحقون.

وبعد هذا التمهيد سنتحدث بشيء من التفصيل عن أنواع الاختبارات التي تستعمل في الممارسة للكشف عن تفاعل ما بين الضد والمستضد.

آ- مقايسات الترسيب والكدر المناعية

قبل أن نتحدث عن طرق المقايسة المناعية للترسيب والكدر يجدر بنا أولاً أن نذكر الشروط المثلى لعملية الترسيب، والتعابير التي تستعمل كثيراً في هذا المجال.

لقد وجد أن الترسيب الذي ينتج من المعقد المتكون من اتحاد الضد مع المستضد يتبع منحنى،يعتمد على النسبة بين الأضداد والمستضدات. يجب أن يكون هناك تناسباً معيناً بين الإثنين حتى يظهر الراسب من المعقد بينهما.وتسمى هذه بمنطقة التكافؤ zone of equivalence. أما إذا زادت كمية الأضداد عن حد معين،ذاب كل المعقد و لم يظهر أي راسب، وتسمى هذه الحالة ما قبل منطقة التكافؤ (ظاهرة البروزون prozone phenomenon). من ناحية أخرى إذا ازدادت كمية المستضد عن حد معين، ذاب المعقد أيضاً ولا يظهر أي راسب وتسمى هذه الحالة ما بعد منطقة التكافؤ (ظاهرة البوست زون postzone phenomenon). (انظر الشكل 6):



الشكل (6): هذا الشكل يبين ظاهرة ما قبل المنطقة Prezone وما بعد المنطقة Postzone حيث لا يحدث تراص ـ في حين حدث التراص من المنطقة الوسطى.

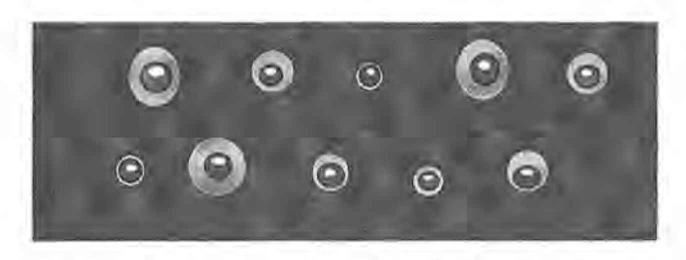
وليس فقط نسبة الضد إلى المستضد هي العامل الوحيد الذي يؤثر على مقدار الترسيب، ولكن هناك عوامل كثيرة أخرى مثل باهاء وسط التفاعل، ودرجة الحرارة، وتركيز أو أسمولية وسط التفاعل، ونوع الأضداد هل هي Ig Gأو IgM...الخ، ومن أجل ذلك فالشركات المصنعة للمجموعات القياسية، تكون شديدة الحرص في توضيح وذكر وتحديد جميع الظروف الواجب اتباعها من أجل نتيجة محددة وصحيحة ودقيقة.

أولا ـ طرق الترسيب في الهلام Gel precipitation technique

I- الانتشار المناعي الأحادي Single immunodiffusion:

هذا النوع هو أبسط الاختبارات المناعية، والذي لا يتطلب أي أجهزة أو أي خبرة من ناحية الذي يقوم به، ولكن حساسيته قليلة. (أي لا يستطيع أ ن يكشف إلا عن المواد التي توجد بتراكيز عالية نسبياً بالمليغرامات)، كما أن دقته متدنية، وتعتبر طرق شبه كمية Semi quantitative. ومبدأ هذه الطريقة التي تكشف عن الأضداد أو المستضدات في المصل هي وضع هلام على شريحة زجاجية (أو طبق بلاستيكي). في حال الكشف عن مستضد معين في المصل (مثل ألفا فيتوبروتين). في هذه الحالة تكون الهلام مشربة impregnated بأضداد هذا البروتين.

يصنع في هذه الهلامة حفر (حجيرات) Wells دائرية منتظمة تتسع لحوالي 5-10 ميكرون مصل نضع في كل من الحفر (3,1,2):5 ميكرون من مصول عيارية تحتوي على كميات متدرجة من الألفا فيتوبروتين، وفي كل من الحفر الباقية يوضع 5 ميكرون من مصول المرضى. ويترك هذا القرص لمدة 24-48 ساعة (انظر الشكل 7).



الشكل (7): الانتشار المناعي الأحادي: الحجيرات الثلاث اليسرى من أعلى تحتوي على مصول عيارية للأضداد التي يراد الكشف عنها.

بعد فترة الحضن Incubation نجد على القرص عدة دوائر من الترسيب بسبب تكون المعقد المناعي بين الألفا فيتوبروتين الموجود في المصل وبين أضداده المشربة أصلاً في الهلام، يتدرج قطر هذه الدوائر حسب تركيز الألفا فيتوبروتين في المصول العيارية المستعملة. يرسم خط بياني بين قطر دائرة الترسيب وبين تركيز المستضد، ومن هذا الخط يمكن تقدير كمية الألفا فيتوبروتين في مصول المرضى.

ملاحظات هامة:

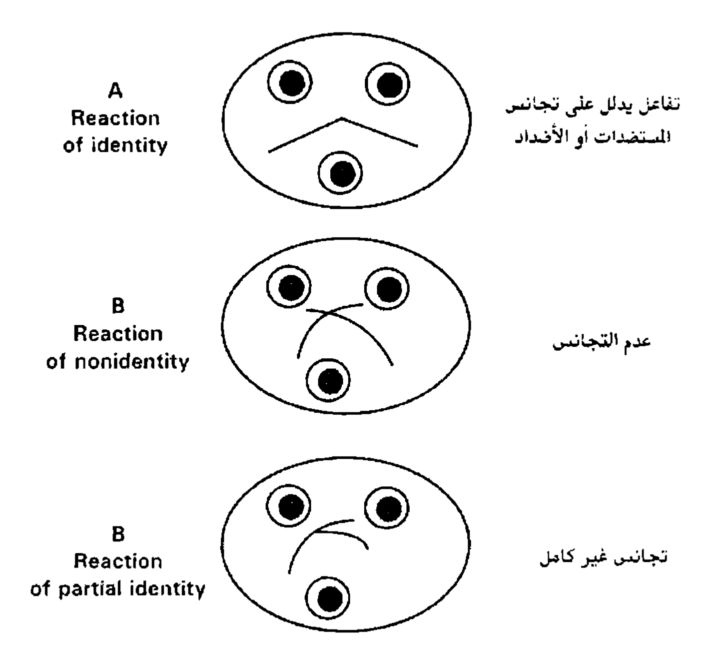
1. في المثال السابق كنا نكشف عن المستضد، فشربت الهلام بالضد النوعي له، أما في حالة الكشف عن الأضداد، فتشرب الهلامة في هذه الحالة بالمستضد.
2. لقد أنتجت شركات كثيرة* مثل هذه المجموعات القياسية، وضمنتها مصول عيارية حتى يمكن عمل المنحنى العياري وتشمل قياسات مثل (الغلوبلينات المناعية IgG، IgM، IgA، IgE، IgD، والسلاسل الخفيفة والثقيلة Light and heavy chains، السيريولوبلازمين، الأنتي تربسين، ألفا فيتوبروتين، فيرتين..إلخ).
3. كلما كانت الأضداد المستعملة في هلامة الآغار نوعية (أحادية النسيلة مثلاً) كان الاختبار جيداً، وحلقة الترسيب تكون متجانسة وواضحة، في حين إذا كانت نوعية الأضداد غير جيدة فقد نجد حلقتين حول حفرة المستضد.
4. قد يؤدي ترك مصل المريض فترة طويلة إلى تخرب (تمسخ denatured) البروتين المراد قياسه والكشف عنه، وبالتالي قد تظهر أيضاً عدة حلقات حول حفرة العينة.

II- الانتشار المناعي الثنائي الاتجاه Double immunodiffusion:

رغم عدم الاستعمال الواسع لهذه الطريقة في الممارسة الروتينية؛إلا أنه يجب أخذ فكرة عنها.

تعرف هذه التقنية(بطريقة أوشترلوني ouchterlony). ومبدأ هذا الاختبار هو وجود 3 حفر في طبق بتري وبه هلام من الآغار غير مشربة بأي شيء.يوضع في حفرتين المستضدات المراد مقارنتها، وفي الحفرة الثالثة خليط من الأضداد لهذه المستضدات.فإذا كانت المستضدات متشابهة، تقابلت مع بعضها في خط ترسيبي واحد (B)، أما إذا كانت مختلفة تماماً فإن الخطين المتكونين يتصالبان مع بعضهما كما في (A)، وأخيراً إذا كان التشابه جزئياً بين المستضدين،فإنهما يتقابلان في نقطة، وأحدهما يخرج عن نطاق هذه النقطة كما في الشكل (8).

* أمثلة على هذه الشركات Behring،BDMerieux ... الخ



الشكل (8): طريقة اشترلوني للانتشار المناعي الثنائي

وكما ذكرنا يستفاد من هذه التقنية في الكشف عن تجانس مستضدين أو ضدين. ولا تستخدم للقياس. وسميت بالانتشار المناعي الثنائي بسبب انتشار كل من المستضد،والضد ويتقابلان عند منطقة التكافؤ فيتحدا ويكونا خط الترسيب.

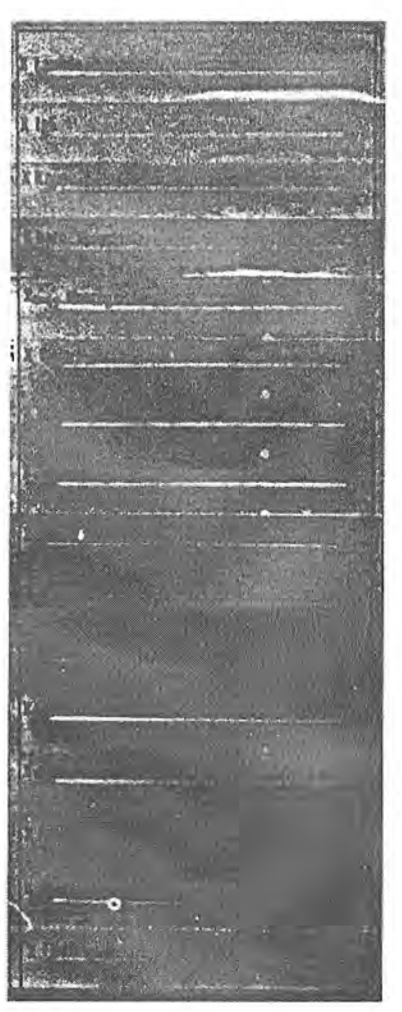
III- الرحلان الكهربائي المناعي:

تستغل هذه الطريقة مبدأ الرحلان الكهربائي لفصل مجموعة من البروتينات المتشابهة، ومن ثم استعمال مبدأ الانتشار المناعي الثنائي الاتجاه لفصل كل مجموعة في شكل خطوط ترسيب.

تستخدم هذه الطريقة لفصل بروتينات البلازما وتقدير كمية كل منها بشكل شبه كمي. وهي طريقة سهلة الاستعمال وتفيد كثيراً في فصل الجزيئات البروتينية الكبيرة كبروتينات البلازما.وتتم الطريقة على هلام من الآغار أو الآغاروز، بأن يُجري أولاً رحلان كهربائي عادي لبروتينات المصل،وبعد انتهاء مدة الرحلان،

يصنع مجرى على طول حافة الهلام ويوضع فيها مصل ضدي للبلازما الانسانية Antiserum for human plasma، وتترك مدة 24 ساعة. عن طريق الانتشار الثنائي الاتجاه Double diffusion تتقابل الأضداد مع المستضدات مكونة خطوط ترسيب تميز كل بروتين.

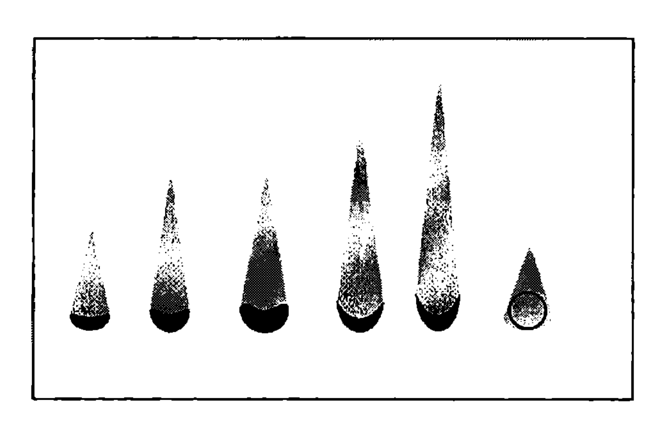
ويمكن استعمال نفس الطريقة لتعيين وتقدير كمية بروتين واحد من بروتينات البلازما،وذلك بدلاً من وضع مصل ضدي للبلازما الإنسانية،يوضع أضداد البروتين المراد الكشف عنه في المجرى الموجود على الهلام مثل الشكل (9).



الشكل (9): الرحلان الكهربائي المناعي

IV- الانتشارالمناعي الكهربائي أحادي الاتجاه(طريقة صاروخ لوريل):

في هذه الطريقة تستخدم طريقة الانتشار الأحادية الجانب،ولكن في نفس الوقت يساعد الانتشار عن طريق الرحلان الكهربائي. وتتم الطريقة بشكل مختصر على لوح من البلاستيك أو الزجاج مغطى بطبقة هلامية من الآغار أو الآغاروز المشَرّب بالأضداد المراد قياس مستضداتها.ويوجد في أحد أطراف الهلام بؤر لوضع المصول العيارية والعينات المجهولة (كما في الشكل 10).



الشكل (10): الانتشار المناعي الكهربائي أحادي الاتجاه (طريقة صاروخ لوربل)

وبعد وضع العينات والمصول العيارية،يوضع لوح الهلام في مجال كهربائي فيتم انتشار المصول في الهلام بسرعة(30 دقيقة أو أقل) ويتكون ما يشبه الصاروخ في كل عينة نتيجة ترسيب المستضد مع الضد.يصنع رسم بياني بين تركيزا لعياري وطول هذه الصواريخ ومن هذا الرسم يمكن حساب العينات المجهولة.

V- المقايسات المناعية بمقياس الكدر Nephlometric immunoassay:

يعتمد مبدأ قياس الكدر* على أن الضوء الواقع على محلول يحتوي على معلق من الجزيئات الكبيرة، ينعكس على سطح هذه الجزيئات، فإذا وضعت خلية ضوئية في زاوية 90 على مسار الضوء الساقط، استطاعت أن تلتقط الضوء المنعكس reflected إن شدة هذا الضوء المنعكس يعتمد على عوامل كثيرة منها طول مسار

الضوء، حجم الجزيئات، الوسط الموجودة به الجزيئات، وتركيز الجزيئات، فإذا ثبتت جميع العوامل ما عدا التركيز، أصبح شدة الضوء المنعكس متناسباً طردياً مع التركيز، استغل مبدأ قياس الكدر، في علم المناعة، وصممت طرق، وأجهزة آلية كاملة لقياس تركيز إما الأضداد أو المستضدات في سوائل الجسم، اعتماداً على أن التفاعل بين الضد والمستضد سيكوِّن جزيء من المعقد (ضد ــ مستضد) وهي جزيئات كبيرة نسبياً يمكن أن ينعكس الضوء على سطوحها، وتقاس كمية الضوء المنعكس ويحسب على أساسه تركيز إما الضد أو المستضد*.

لقد أنتجت كثير من الشركات أجهزة تستخدم هذا المبدأ، وأُنتجت لهذه الأجهزة مجموعات تجارية كثيرة، يمكن عن طريقها قياس تركيز كثير من المركبات الموجودة في المصل. فعلى سبيل المثال إذا أردنا قياس العامل الرثيائي، فكل المطلوب هو الحصول على محلول يحتوي على أضداد لهذا العامل، ومحاليل قياسية للعامل، حتى يمكن منها عمل منحنى التركيز، بعد ذلك يمرر المصل ويضاف إليه. محلول الأضداد فتتكون معقدات مناعية، تركيزها يعتمد على تركيز RF في المصل ومن منحنى التركيز (الموجود في المعالج الميكروي للجهاز microprocessor) يمكن فوراً حساب تركيز العامل الرثياني.

ب- اختبارات التراص Particle Agglutination Test

تعتبر اختبارات التراص أحد أهم الاختبارات المصلية، وأكثرها انتشاراً، وأسهلها إجراءاً، ومبدأ هذه الاختبارات كلها هو إمكانية تكدس أو تجمع (أو تراص) جزيئات كبيرة في سياق تفاعل الأضداد مع المستضدات. إن كل ما تحتاجه هذه الأنواع من الاختبارات هو:

1. وجود الجزيئات الكبيرة التي يحدث لها التراص، وهذه إما أن تكون كريات دم حمراء أو جزيئات اللاتكس، ويلصق على سطحها المستضدات أو الأضداد المراد الكشف عنها (اختبار RF).
2. أحياناً تستعمل الجراثيم نفسها كجزيئات يمكن تراصها بالأضداد المناسبة، مثل اختبارات: فيدال ورايت.

---

* سيد الحديدي ــ الأجهزة والتقنيات المستعملة في المخابر الحيوية ــ شعاع للنشر ــ حلب ــ سوريا ــ 1996.

هذه الاختبارات حساسة تحت الظروف المعيارية المناسبة، ولكنها غير كمية quantitative وطرق التخفيف يمكن استعمالها كاختبارات شبه كمية Semi quantitative.

ويوجد ثلاثة أنواع من اختبارات التراص، النوع المباشر Direct Agglutination، واختبارات التراص غير المباشرة .Indirect Agglutination test وأخيراً اختبارات أضداد الغلوبلين .Antiglobulin test

اختبارات التراص المباشرة Direct Agglutination test:

يعتمد مبدأ هذا الاختبار على أن الخلايا الحمراء أو الجزيئات الأخرى مثل خلايا جرثومية أو فطرية تتراص مع بعضها في وجود الأضداد المناسبة والنوعية لها.

وحتى يحدث هذا التراص، لابد لجزيئات الأضداد أن تحتوي على مستقبلين أو أكثر للاتحاد بالمستضد، ومن أجل ذلك فقدرة IgM على إحداث التراص اكبر بكثير جداً من مقدرة IgG أوIgA.

من أمثلة اختبارات التراص المباشرة، تعيين الزمر الدموية، فإضافة أضداد A أو B على الكريات الحمر ستحدد الزمرة، فإذا حدث تراص مع Anti A كانت الزمرة A ومع Anti B كانت الزمرة B وهكذا. وكذلك الزمرة Rh، إذا وضع Anti D على الكريات الحمراء وحدث تراص، دل ذلك على إيجابية Rh.

كما قلنا كي يحدث التراص لا بد أن تكون الأضداد مناسبة، ولكن ليس هذا هو الحال دائماً، وخاصة في تعيين بعض الأضداد غير الكاملة الموجودة في مصل المريض والتي لا تحدث تراصاً للكريات الحمراء بهذه الطريقة المباشرة. ولقد وجد أن هناك وسيلتين للكشف عن هذه الأضداد غير الكاملة:

آ– استعمال وسط أكثر لزوجة more viscous من استعمال محلول الملح، ويتم ذلك باستعمال مصل الألبومين البقري (5-30%)، أو الدكستران...الخ في هذا الوسط اللزج يسهل حدوث التراص ومشاهدته.

ب– لقد وجد أن معالجة الكريات الحمراء ببعض الأنظيمات قبل وضع المصل عليها يجعلها اكثر قابلية للتراص في وجود الأضداد غير الكاملة، من هذه الأنظيمات، البابين Papain، والتربسين Trypsin والبروميلين Bromelin.

ولقد أصبحت تلك الطريقتان من الوسائل الروتينية للكشف عن الأضداد غير الكاملة في بنوك الدم.

نشير هنا أيضاً إلى أن كثيراً جداً من الاختبارات المشهورة مثل اختبار فيدال أو رايت تتبع هذا النوع من التراص المباشر.

اختبارات التراص غير المباشرة Indirect Agglutination:

تمثل هذه الطريقة أحد أكثر الاختبارات استعمالاً في الوقت الحاضر. وتختلف عن الطريقة المباشرة في استعمال وسيط أو حامل Carrier سواء للأضداد أو المستضدات. غالباً ما نستعمل الكريات الحمر، أو جسيمات خاملة Innert Particle، يمتز Adsorp على سطحها غلالة من المستضدات التي يراد الكشف عن أضدادها. بعد غسل الكريات الحمراء (سواء الإنسانية أومن فصائل حيوانية مختلفة)، تثبت بواسطة الفورمالين أوالغلوترالدهيد Glutarldhyde...الخ، وبعد ذلك يضاف المستضد ليصنع غلالة من جزيئاته تتحد على السطح بوساطة الامتزاز Adsorption، وتصبح جاهزة للكشف عن الأضداد النوعية لهذا المستضد.

إذا كان التراص غير المباشر باستعمال الكريات الحمر، فينصح في كثير من المجموعات التجارية الجاهزة أن يوضع المصل المراد اختباره أولاً على كريات غير مغلفة بالمستضد الموجودة في نفس المجموعة حتى يتخلص هذا المصل من الأضداد المستغيرية Heterophilic والأضداد غير النوعية، باتحادها مع هذه الكريات حتى لا تحدث أي تراص غير نوعي. ثم يؤخذ المصل بعد التثفيل لإجراء الاختبار.

استعمال الجسيمات Particles المحاطة بغلالة من المستضدات لها نفس الآلية، وتستعمل جسيمات من اللاتكس (الأكثر شيوعاً) أو الكولديون Collodion أو الفحم، ليمتز على سطحها غلالة المستضدات المراد الكشف عنها. من أمثلة التجارب التي تستعمل الكريات الحمراء مثل اختبار التراص الدموي غير المباشر للكيسة المائية Indirect Hemagglutination Test for Hydatid Cyst، والكشف عن DNA والكشف عن بعض الواسمات الحمية Viral markers...الخ. أما أمثلة التجارب التي تستعمل جسيمات اللاتكس. فمنها اختبار اللاتكس للكشف عن العامل الرثياني، واختبار AS، واختبار CRP...الخ.

اختبارات اضداد الغلوبلين Antiglobulin Test (AGT):

تدعى أيضاً اختبارات كومبس Coombs نسبة إلى أحد العلماء الذين وصفوها في أواسط هذا القرن (1945). ومبدأ هذه التجارب أن المصل المضاد لغلوبلينات الإنسان Antihuman Globulin إذا أضيف إلى معلق من الكريات الحمراء الإنسانية مغلفة Coated بطبقة من الغلوبلينات أو الأضداد يتم تراصها.

هناك طريقان أحدهما يطلق عليه اختبار كومبس المباشر إذا استعملت هذه التجربة للكشف عن الأضداد المغلفة والمتحدة مع الكريات الحمراء في الدوران. أما الطريقة غير المباشرة فتكشف عن الأضداد الموجودة في المصل، والتي إذا أضيفت إلى الكريات الحمراء في الزجاج اتحدت معها، وبالتالي يحدث التراص إذا أضيف بعد ذلك أضداد الغلوبلينات الإنسانية.

ولكثرة استعمال هذه التجارب في الممارسة العملية، ستشرح بشيىء من التفصيل في الجزء العملي.

اختبارات تثبيط التراص الدموي Hemagglutination Inhibition Test

لقد ذكرنا أن الكريات الدموية الحمراء تتراص بواسطة الأضداد النوعية لها، ولكن قد يحدث هذا التراص بجسيمات كثيرة غير الأضداد، وأهمها بعض الحمات Viruses مثل حمة النزلة الوافدة وحمة النكاف Influenza & mumps Viruses وهذا التراص ليس في الواقع عملية مناعية.

وبالرغم من ذلك فقد استعمل مبدأ تراص الكريات بواسطة الحمات للكشف عن أضداد هذه الحمات في المصل.

مصل المريض + معلق من الحمات ثم تضاف الكريات الحمراء فإذا حدث التراص دل ذلك على عدم وجود أضداد للفيروس في المصل. أما إذا لم يحدث تراص فيعني ذلك وجود الأضداد التي عادلت مفعول الحمات.

ج- الإختبارات بتواسط المتممة

اختبار تثبيت المتممة **Compliment Fixation Test (CFT):**

من المعروف أن المتممة تُستهلك أثناء التفاعل بين الضد والمستضد. من هذا المنطلق صممت اختبارات تثبيت المتممة والتي تحتاج إلى مجموعتين:

آ– **مجموعة الاختبار**: المصل المراد الكشف عن الأضداد المعينة فيه، يوضع في محم عند 56 درجة مئوية لمدة نصف ساعة لتخريب كل ما يحوي من مجموعة المتممة.

يضاف المستضد (الخاص بالمادة المراد الكشف عنها) + كمية محددة من المتممة، فإذا كانت الأضداد موجودة، اتحدت مع المستضدات، واستهلكت المتممة. والعكس صحيح. بمعنى آخر غياب المتممة يعني وجود الأضداد (حدوث تفاعل). ووجود المتممة يعني غياب الأضداد (لا يوجد تفاعل).

ب– **مجموعة الكشف عن المتممة**: الغرض من هذه المجموعة الكشف عن وجود أو غياب عناصر المتممة، وتتكون من كريات حمراء للخروف (SRBCs) + مصل مضاد لهذه الكريات. يحدث تفاعل ما بين الأثنين، وتنحل الكريات الحمراء، إذا وجدت عناصر المتممة في المجموعة (آ)، أو مجموعة الاختبار.

أما إذا لم توجد عناصر المتممة، فلن يحدث التفاعل، ولن تنحل الكريات الحمراء. إن أشهر الاختبارات في الممارسة العملية التي تستعمل هذه الطريقة هو اختبار وازرمان للكشف عن الإفرنجي.

ولكن بشكل عام قلّ جداً الاعتماد على اختبارات تثبيت المتممة، لطول زمن الاختبار، وصعوبة عمله، والدقة المتناهية التي يحتاجها هذه الإجراء، والظروف المحددة جداً التي يجب اتباعها في عمل الاختبار.

د- اختبارات التألق المناعي Immunofluorescent tests

هي مجموعة من الاختبارات لكشف اتحاد الضد مع المستضد، ولكن حتى يظهر هذا المعقد، يوسم أحدهما بمادة تألقية، غالباً ما تستعمل مادة الفلوريسين Fluorescein والتي تظهر في الأشعة فوق البنفسجية على شكل لون متألق أخضر. يوجد طريقتين من اختبارات التألق المناعي:

آ– التألق المناعي المباشر Direct Immunofluorescent Test:

في هذا الاختبار توسم الأضداد بمادة تألقية (فلوروسين Fluoroscein) فإذا وجد المستضد في المحضر ووضع عليه الضد الموسوم، اتحد معه وأمكن رؤيته بالمجهر التألقي Fluorescent microscope. أشهر مثال لمثل هذا الاختبار هو الكشف عن اللولبيات الشاحبة Treponema pallidum. ولكن يمكن استعمالها في الكشف عن الكثير من الأحياء الدقيقة.

ب– التألق المناعي غير المباشر Indirect Immunofluorescent Test:

في التألق المناعي المباشر كان التفاعل بين الضد والمستضد مباشرة، فالمستضد في المثال السابق اللولبيات الشاحبة، أو التوكسوبلازما، حيث تضاف الأضداد الموسومة مباشرة على العينة التي يشك بوجود هذه الأحياء الدقيقة فيها.

أما التألق المناعي الغير مباشر، فغالباً تستخدم للكشف عن الأضداد الموجودة في البلازما للجراثيم أو الأحياء الدقيقة. فمثلاً إذا أردنا معرفة فيما إذا كانت أضداد اللولبيات الشاحبة موجودة في المصل أم لا. نضع المصل على محضر يحتوي اللولبيات فتتحد الأضداد – في حال وجودها ـــ مع الجراثيم، وحتى نظهر هذا الاتحاد يكون لدينا أضداد للغلوبلينات الإنسانية الموسومة بالمادة التألقية نضيفها للمحضر السابق فإذا وجد المعقد من الضد ـــ مستضد ـــ اتحدت معه هذه الغلوبلينات الموسومة وأمكن إظهارها، تسمى هذه التجربة في الممارسة Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption. (FTA-Abs) إن هذه الطريقة شائعة جداً في التشريح المرضي، حيث يمكن توضيح الأضداد المتحدة مع مستضداتها بإضافة أضداد الغلوبين الإنساني الموسوم إلى المحضرات النسيجية، مثل إظهار أضداد النواة AntiNuclear Factor...الخ.

13

المقايسات المناعية

من أهم الإنجازات التي تمت في الستينات في مجال علم المناعة، هو استغلال هذه المعلومات في اكتشاف طرق عيارية تعتمد على التفاعل بين الضد والمستضد، وهذه الطرق العيارية مكنت الكشف وقياس عشرات بل المئات من المركبات الحيوية التي لم يكن بالإمكان قياسها، أو كانت الطرق المستخدمة في قياس بعضها شديدة التعقيد، وقليلة الكفاءة، وكانت تفتقد النتائج إلى الدقة Accuracy والحساسية Sensitivity والتكرارية Precision والنوعية Specificity..الخ.

إن الطرق المناعية المكتشفة، التي تعددت بشكل كبير جداً على مدى السنوات الأخيرة، مكنت من قياس كثير من المركبات بتراكيز ضئيلة جداً في المصل أو السوائل في حدود بيكوغرامات أو نانوغرامات. بجانب ذلك، أظهرت هذه الطرق نوعية شديدة نحو المواد المقاسة؛ بل فتحت الأبواب نحو الكشف عن، وقياس، مواد جديدة لم يكن بالإمكان قياسها بأي من الطرق الكيماوية أو الفيزيائية السابقة.

يعتمد مبدأ القياسات المناعية بشكل عام على تفاعل ضد مع مستضد وسنعتبر الجزء المقاس هو المستضد (أوأحياناً الناشبة Hapten مثل دواء أوT4 أوكورتيزول..الخ)

فإذا أنتجنا أضداد نوعية للمستضد المراد قياسه، فإن إضافة هذه الأضداد على المستضدات المراد قياسها في أي سائل ستتحد معها بشكل كمي، وإذا أمكن قياس هذه الأضداد، فإنه بالتالي يمكن التعرف على كمية المستضدات.

يمكن قياس الأضداد بوسمها بمركب سهل القياس. على سبيل المثال:

1. المقياسة المناعية الشعاعية Radio Immunoassay (RIA) إذا كانت المادة الواسمة نظير شعاعي مثل I^{125} أوCO^{59}...الخ

2. المقياسية المناعية التألقية Fluorescent immunoassay (FIA)، وذلك باستعمال واسم له صفة التألق Flourescence مثل الفلوريسين Fluorescine.

3. المقايسة المناعية اللمعانية Luminescence immunoassay (LIA) وذلك باستعمال واسم له صفة اللمعان luminescence مثل الواسمات الكيميائية كاللومينول Luminal/ أواستر الأكريدين Acridine esters أو أحياناً واسمات لمعانية حيوية مثل اللوسيفراز Lucifrase أو البيروفات كيناز pyruvate Kinase.

4. المقايسة المناعية الأنظيمية Enzyme immunoassay (EIA)، والتي يوسم فيها الضد بوساطة خميرة مثل البيروكسيداز أو الفسفتاز القلوية،ثم نعين كمية هذه الأنظيمات بتفاعلها مع ركيزة خاصة بها.

إن تفاصيل مكونات هذه الاختبارات،وطرق عملها،والأنواع المختلفة تحت كل مجموعة،ومميزات ومساوئ كل نوع منها، ليست ضمن موضوع هذا الكتاب،ويمكن الرجوع لمن يريد التفصيل إلى الكتب المتخصصة*،أو الرجوع إلى كتاب المؤلف ** لإعطاء فكرة مختصرة ولكن وافية عن ذلك.

لقد توفرت الآن مجموعات تجارية جاهزة تستعمل الطرق المشار إليها أعلاه،وأنتجت أجهزة سواء يدوية أو شبه آلية أو آلية، تستخدم هذه الطرائق في مقايسات كثيرة جداً ومتنوعة.وتبقى طرق المقايسة المناعية الإشعاعية RIA والمقايسة المناعية الأنظيمية EIA أو النوع الخاص منها الذي يطلق عليه طرق الإليزا ELISA هي أكثر هذه الطرق شيوعاً في الممارسة الروتينية.

ويكفي هنا أن نعطي فكرة مبسطة جداً عن مبدأ هذه الطرق بشكل عام بما يفي لفهم الآلية المناعية وراء كل هذه الطرق.وسنعطي مثلاً لطريقة المقايسة المناعية الشعاعية RIA، والمقايسة المناعية الأنظيمية على أنها الأكثر استعمالاً وشيوعاً في منطقتنا،وحتى على المستوى العالمي.

---

*Price.C.P.Newman,D,J,Eds:principles & practice of immunoassay New york,stackton press,1991

** سيد الحديدي:الأجهزة والتقنيات المستعملة في المختبرات الحيوية،شعاع للنشر حلب ــ سورية ــ 1996.

آ - طريقة المقايسة المناعية الشعاعية:

سنفترض أن المادة التي يراد قياسها هي هرمون النمو Growth hormone في المصل.

المواد اللازمة لعملية القياس:

آ- تحضير أضداد المادة المراد قياسها (GH antibodies)

ب- تحضير هرمون النمو الموسوم بمادة مشعة ($GH.I^{125}$)

ج- تحضير مصول عيارية لهرمون النمو(Zero,1,2,5,10,20,40,ng/ml)

د- جهاز لقراءة أشعة غاما Camma Counter

مبدأ التفاعل وطريقة القياس:

هناك عدة مبادئ قياسية للتفاعل المناعي،أحدها يعتمد على خاصية يطلق عليها مبدأ الارتباط التنافسي competitive binding.فإذا طبقنا هذا المبدأ على مثلنا نجد التالي:

إذا وضعنا في أنبوب كمية وافية وثابتة من أضداد GH ثم أضفنا إليها كمية ثابتة من الهرمون الموسوم،وبعد ذلك أضفنا المصل المحتوي على الكمية المجهولة أو المصول العيارية على هذا الخليط. يحدث تنافس Competition بين الهرمون الموسوم وبين الهرمون في المصل على الاتحاد بالأضداد وتكون نسبة الاتحاد ـــ حسب قانون ثبات الكتلة ـــ بنسبة كل واحد منهما في هذا الخليط، ثم تُفصل المعقدات المتكونة من الضد مستضد، من الهرمونات الحرة عن طريق إضافة مادة مرسبة للمعقدات، وتفصل بالتثفيل ثم تقاس كمية الإشعاع في الراسب.

فمثلاً في الأنابيب المحتوية على المصول العيارية،سنجد أن الأنبوب الذي يكون هرمون النمو صفر لا يوجد تنافس،وجميع الأضداد ستتحد مع الهرمون الموسوم،وبالتالي سيعطي قراءة عالية،وتتناقص القراءة تدريجياً كلما ازدادت قيمة تركيز هرمون النمو في المصول العيارية نتيجة لتنافس هذه الكمية مع الهرمون الموسوم،سنحصل في النهاية على خط بياني يمثل تركيز الهرمون،وقراءة المادة المشعة (كما في الشكل 11).

هناك تفاصيل مطولة وكثيرة حول أنواع التقنيات المختلفة لهذه الطريقة،ولكن يكفي هنا مبدأ القياس فقط.

ب- المقايسة المناعية الانظيمية:

سنتفرض أن المادة المراد قياسها هي هرمون النمو أيضاً.

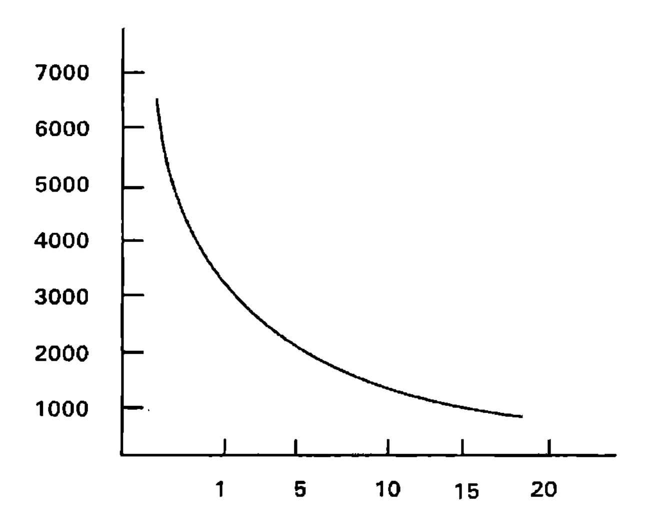
المواد اللازمة للقياس:

1. تحضير أضداد لهرمون النمو (كما في الطريقة السابقة) ملتصقة بشكل ثابت على سطح(جدار أنبوب التفاعل أو على كريات بلاستيكية أو الحفرات الموجودة في لوحات بلاستيكية...الخ)
2. مصول عيارية لهرمون النمو (كما في الطريقة السابقة)
3. محلول يحتوي على أضداد هرمون النمو الموسوم بأنظيم مثل البيروكسيداز.
4. ركازة Substrate يعمل عليها أنظيم البيروكسيداز ليعطي لوناً تتناسب شدته مع تركيز الانظيم (وبشكل غير مباشر عن تركيز الهرمون).

مبدأ التفاعل وطريقة القياس:

مبدأ التفاعل هو نفسه مبدأ اتحاد الضد مع المستضد.ويمكن استخدام طريقة شهيرة تدعى Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) بطريقة السندوتش Sandwitch وهي شائعة جداً في قياسات كثيرة.

تُلصق (أضداد الهرمون) بثبات على سطح الأنبوب، فإذا أضيفت المصول العيارية سيتحد الهرمون بالمقادير المتدرجة. مع أضداده ـــ ثم نجري عملية غسل للإبقاء على الهرمون المرتبط فقط. ثم يضاف أضداد الهرمون الموسومة بالأنظيم. فيتحد مع المعقد من الأضداد والهرمون الملتصق على جدار الأنبوب ـــ ثم نجري عملية غسل للإبقاء على المعقد المتكون فقط. تضاف الركيزة التي سيعمل عليها الإنظيم،لإعطاء مركب ملون،وشدة اللون تتناسب مع كمية الإنظيم والتي تتناسب بشكل غير مباشر مع كمية الهرمون.



الشكل (11): يوضح العلاقة بين تركيز هرمون النمو وبين قراءة المادة المشعة في عددات غاما ـ بطريقة المقايسة المناعية الإشعاعية.

14

اختبارات كفاءة الخلايا المناعية

لقد ذكرنا في الجزء النظري أن الخلايا المناعية الهامة هي:

آ- الخلايا اللمفاوية بيتا B lymphocytes

ب- الخلايا اللمفاوية التائية T lymphocytes

ج- البلاعم Macrophages

وقد ذكر أن خلل المناعة غالباً ما يكون نتيجة خلل كمي في هذه الخلايا أو خلل وظيفي لها، وبالتالي فقد صممت كثير من الاختبارات التي توضح النقص الكمي لكل صنف من هذه الخلايا وكذلك اختبارات لتحدد الكفاءة الوظيفية لها.

أولا ، الخلايا اللمفاوية بيتا:

آ- تعداد هذه الخلايا:

حيث تحتوي الخلايا بيتا على غشائها جزيئات مستضدية مثل CD19 أوCD20 وكذلك غلوبلينات مناعية أخرى. يمكن تعدادها عن طريق أضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies موجهة ضد CD19 أوCD20 وتكون موسومة بمادة تألقية مثل الفلوريسين. أو باستعمال أضداد الغلوبلينات المناعية الإنسانية الموسومة والتي ستتّحدُ بالغلوبلينات المناعية الموجودة على سطح الخلايا اللمفاوية بيتا، ثم يجري تعداد الخلايا المتألقة إما يدوياً باستعمال مجهر تألقي Flourescent Microscope حيث تظهر الخلايا المتألقة باللون الأخضر البراق، ويمكن حالياً استعمال أجهزة تمر فيها العينة المحتوية على الخلايا المتألقة فتعدها وتسمى (أجهزة عد الخلايا بالإمرار) Flow cytometers.

ب- التحري عن وظيفة الخلايا بيتا :

إن وظيفة الخلايا اللمفاوية بيتا هي الاستجابة المناعية لوجود مستضد وعمل أضداد نوعية له. يمكن التحري عن هذه الوظيفة بشكل عام كالتالي:

1. قياس كمية الغلوبلينات المناعية في المصل مؤشر نسبي لوظيفة الخلايا بيتا.
2. قياس الراصات الدموية الإسوية isohemagglutinin :الكريات الحمراء لأي إنسان تحتوي على المستضدات A أوB أوAB أوO.ويوجد في المصل راصات دموية إسوية معاكسة للمستضد، مثلاً:A يحتوي على antib،B يحتوي على antia،O يحتوي على anti a+b وAB لا يحتوي على راصات. تكون هذه الراصات الدموية الإسوية كاملة الوضوح والتكون عند العمر سنتين تقريباً وبالتالي يعتبر غياب هذه الراصات دلالة واضحة على خلل وظيفي للخلايا بيتا.
3. الاستجابة المناعية لحقن مستضد مثل ذوفان الخناق Diphtheria toxoid وقياس الأضدادالنوعيةللذوفان قبل وبعد الحقن.

ثانيا ، الخلايا التائية

آ- تعداد هذه الخلايا:

مثل تعداد خلايا بيتا،تصنع أضداد وحيدة النسيلة لأنواع CD وهي المستقبلات الموجودة على الخلايا التائية وتشمل CD8,CD4,CD3,CD2 وتخلط مع عينة الدم المراد تعداد الخلايا وأنواعها، يتحد الضد النوعي لكل واحد منها، ويستعمل واحد فقط في كل مرة إذا أجري التعداد يدوياً ـــ أو يمكن استعمالها جميعاً إذا استعملت الأجهزة الجديدة التي يمكن أن تفرق بين أنواع الخلايا التائية حسب نوع المستقبلة الموجودة-وتسمى مثل هذه الأجهزة أجهزة تفريق النشاط التألقي الخلوي Fluorescence- activated-cell sorter.

والجدول التالي يبين نسبة الخلايا المحتوية على كل نوع من المستقبلات CD في الدم

المستقبلة	نوع الخلية التي تحمله	نسبتها في الدم
CD2	جميع خلايا T والخلايا القاتلة الطبيعية	٪85
CD3	جميع خلايا T	٪75
CD4	خلايا T المساعدة	٪50
CD8	خلايا T السامة للخلايا	٪25

ب- اختبار وظيفة الخلايا التائية:

لما كانت للخلية التائية وظائف كثيرة،وتوجد منها تحت أصناف subsets، فبالتالي توجد أنواع مختلفة من الاختبارات لكل من هذه الوظائف.

1. فرط التحسس الجلدي الآجل Delayed-type hypersensitivity skin tests

هذا اختبار عام يدلل على المناعة المتواسطة بالخلايا،وتعطي فكرة عامة عن وظائف الخلايا التائية، ويمكن استعمال مستضدات كثيرة لهذا الاختبار مثل اختبار التيوبركلين....الخ)

2. اختبارات قياس الفعالية السامة للخلايا cell mediated cytotoxicity assays

وهذه الاختبارات تدلل على وظيفة الخلايا التائية من النمط السام للخلايا cytotoxic T lymphocytes.

3. مقايسات تكاثر اللمفاوية Lymphocyte proliferation test.

وهي مقايسات تبين مدى تكاثر الخلايا اللمفاوية التائية كاستجابة لبعض المواد المحرضة للانقسام mitogens.

ثالثا- تقييم وظائف البلاعم

تلعب البلاعم دوراً هاماً في الآليات المناعية للجسم، وأهم الوظائف التي يمكن اختبارها معملياً:

1. اختبارات الانجذاب الكيميائي chemotactic function

ومبدأ هذه الاختبارات هو مقدرة الخلايا البلعمية إلى التوجه نحو تنبيه كيميائي مناسب من مكان تواجدها إلى مكان المادة الكيميائية، والتي غالباً ما تكون زيفان داخلي endotoxin أو المتممة C5a.

2. وظيفة البلعمة phagocytosis وقتل الجراثيم

تحضن الخلايا البلعمية مع الجراثيم (أو أي مادة يمكن بلعمتها مثل حبيبات اللاتكس) لمدة 1-3 ساعات،ثم تشاهد مقدرة الخلايا على ابتلاع الجراثيم أو حبيبات اللاتكس.

3. اختبار نيتروبلوتترا زوليم Nitroblue tetrazolium test (NBT)

هذا الاختبار يعين مقدرة البلاعم على عملية البلعمة، إذا وضعت هذه المادة الصفراء في وسط فيه الكريات البيضاء، فإنها تبتلعها، وتؤكسدها في داخلها إلى راسب أزرق غامق، يسمى الفورمازان Formazan وتسمى الخلية إيجابية الفورمازان (F+). ويمكن عد خلايا الفورمازان (F+).

الخلايا البيضاء في الحالة السوية وبدون أي تنبيه لعملية البلعمة تكون نسبة (F+) 1-2%، ولكن إذا أضيف إلى الوسط ما يحفز عملية الأكسدة فقد تصل نسبة (F+) إلى 100%.

انتاج واستعمال الأضداد وحيدة النسيلة

كانت إمكانية الحصول على أضداد وحيدة النسيلة،أي أضداد صافية ونوعية لمستضد واحد،أحد المنجزات العبقرية في علوم المناعة، والعلوم المخبرية، بل للعلوم الطبيعية بشكل عام.وكل يوم تزداد استعمالاتها سواء في التشخيص أو العلاج، إذ أن هناك إشارات كثيرة واعدة لاستعمالها في العلاج وخاصة السرطانات.

وقبل شرح كيفية الحصول على هذه الأضداد وحيدة النسيلة،فلنقدم للموضوع بشرح بسيط لبعض المفاهيم التي تساعد على استيعاب الموضوع بسهولة.

1. الهجينوم (ورم هجيني) Hybridoma: هي خلايا غير موجودة في الطبيعة ولكن صنعت في الزجاج من دمج خليتين ــ وعمل الهجينوم في علم المناعة قصد منه مقدرة الخلايا الجديدة المهجنة على صنع بروتين ضدي واحد.
2. النسيلة (والتنسيل) clone (cloning): النسيلة هي مجموعة كبيرة من الخلايا المتشابهة جينياً، والمنحدرة من خلية واحدة، وهي جميعاً نسخ متطابقة في سياق الدنا الجيني،والتنسيل هو مقدرة الحصول على النسيلة.
3. الأضداد وحيدة النسيلة monoclonal antibodies: هي أضداد نوعية جداً حصل عليها من نسيلة واحدة من خلايا بيتا المهجنة والتي حفزت ضد مستضد واحد وبالتالي أنتجت أضداداً نوعية لهذا المستضد فقط.

كيفية الحصول على الأضداد وحيدة النسيلة:

يحقن الفأر بمستضد معين عدة مرات حتى تحفز بعض خلايا بيتا لتتحول إلى خلايا بلازمية مفرزة للضد النوعي. تؤخذ خلايا بلازمية من طحال الفأر وتضاف إلى محلول يحتوي على خلايا سرطانية من فأر آخر، ويوضع في المحلول مادة كيميائية (PEG) تساعد على دمج الخليتين (الخلية البلازمية والخلية السرطانية)، بعدة وسائل تقنية يمكن التخلص من الخلايا البلازمية والخلايا السرطانية التي لم تندمج مع بعضها. وتبقى الخلايا المهجنة hybrid cells.

كل خلية هجينة صنعت بهذه الطريقة تستطيع أن تنقسم لتعطي نسيلة من هذه الخلية الجديدة، بجانب مقدرة النسيلة الجديدة على تكوين كمية كبيرة من الأضداد أحادية النسيلة ــ أي التي تستطيع أن تتحد مع مستضد واحد.

الاستعمالات السريرية للأضداد وحيدة النسيلة:

في السابق كانت الأضداد تحضر بحقن المستضد في حيوان التجارب (الأرنب مثلاً) وبعد فترة زمنية معينة يؤخذ مصل الأرنب الذي يحتوي على الضد المتكون، ولكن المصل يحتوي بجانب ذلك على آلاف الأضداد الأخرى الخاصة بالأرنب وعلى بروتينات مختلفة أخرى، وفي أحسن الظروف كان الضد المتكون بهذه الطريقة لا يمثل أكثر من 10% من البروتينات الموجودة.

بجانب ذلك فاستعمال مثل هذه المصول ينتج عنها مشاكل كثيرة من تصالب أضداد الأرنب مع بروتينات الخلايا...الخ. ولكن بعد اكتشاف وسيلة عمل الأضداد وحيدة النسيلة ـــ أمكن تحسين استخدامها في المجالات السريرية التالية:

1. تعيين الزمر الدموية سواء للخلية الحمراء ABO أو الخلايا التائية CD8,CD4,...الخ.
2. استخدامها في المقايسات المناعية المختلفة.
3. استخدامها في تحديد أماكن بعض الأورام بحقن بعض الواسمات الورمية الموسومة بمادة مشعة، ثم تعيين توضع المادة وتركيزها في أماكن مختلفة.
4. بعض المعالجات السرطانية: وذلك بوسم بعض الأضداد بمادة مشعة أوسامة للخلايا وموجهة ضد مستضدات نوعية للخلايا السرطانية.

إن هذا الموضوع كبير جداً وكتبت فيه مراجع ضخمة، ولكن تكفي هذه اللمحة العامة. وعلى من يريد الاستزادة الرجوع إلى الكتب المرجعية.

الباب الرابع

التطبيقات العملية المناعية في الأمراض الخمجية

15

أهم الاختبارات المصلية للكشف عن الأخماج الفيروسية

إن الدور الذي لعبه علم المناعة في فهم الحدثيات التي تتفاعل في الجسم نتيجة الإصابات الحموية، والاستجابات المناعية تجاهها، كان لها اليد الطولى في فهم علم الحمات virology. ولم يتوقف الأمر عند هذا الحد،بل كان للتقدم المتسارع في التقنيات المناعية الفضل الأكبر في التشخيص المخبري للحمات، بحيث تشغل مصليات الحمات viral serology فرعاً كاملاً من العمل المخبري.كما أن النجاحات المتلاحقة في هذا الشأن، فتحت شهية العلماء، وأثارت خيالاتهم، وجعلتهم يؤمنون أنهم على الصراط المؤدي إلى أبواب المعالجات المناعية للحمات والخباثات-وربما تعدت طموحاتهم لأبعد من ذلك...

في هذا الفصل سنتحدث عن دور علم المصليات في التشخيص المخبري والمتابعة وربما التنبؤ بإنذار بعض الأخماج بالحمات. فمن الناحية النظرية،يمكن الكشف عن الإصابة بأي حمة عن طريق الكشف عن أضداد بعض المستضدات النوعية لهذه الحمة. وكلما كانت المستضدات نوعية، كان الاختبار المستعمل نوعياً ولا يحدث تصالباً مع خمج حموي آخر. ومن الناحية النظرية أيضاً، يمكن استعمال طرق القياس المناعية المختلفة والتي شرحت مسبقاً، مثل التراص الدموي،أو اختبارات تثبيت المتممة، أو المقايسة المناعية الإنظيمية (الإليزا) أو المقايسة المناعية التألقية،أو المقايسة المناعية الشعاعية...الخ.

لقد سبق وذكرنا أنه بالإمكان معرفة ما إذا كانت الأضداد المتكونة من النمط IgG أو النمط IgM، وقد أنتجت الشركات مجموعات قياسية تستطيع تعيين هذه الأنماط لكثير من الحمات المعروفة، وقد ألمحنا أن ذلك قد يكون ذا فائدة في معرفة ما إذا كان الخمج في المرحلة الحادة، أم أن ذلك في مرحلة مزمنة.

أخيراً نود أن نذكر أن الشركات التجارية تتبارى في إنتاج مجموعات مختلفة، وتستعمل أكثر الطرق القياسية التي ذكرت سابقاً لتشخيص كثير من الحمات، وأصبح في مقدور معظم المخابر المتوسطة الإمكانيات أن تكشف عن كثير من الحمات، وعن أضدادها أو مستضداتها في مصل المشتبه بإصابتهم، وتحديد مرحلة الخمج (حاد أو مزمن) ـــ وربما التوجه نحو الإنذار.

ورغم أننا أكدنا على أن مبادئ اختبارات الكشف عن هذه الحمات واحدة، إلا أن التفاصيل الدقيقة في كل اختبار تختلف من واحد لآخر، كذلك فإن دلالات النتائج سواء في الكشف عن الأضداد أو المستضدات لها خصوصياتها المميزة في كل حمة ـــ ومن أجل ذلك ستشرح بشيء من التفصيل أهم الإصابات الحموية التي لها أهمية خاصة في الوقت الحاضر ـــ ونعني بذلك الإصابة بأنواع الحمات الكبدية المختلفة، وحمة نقص المناعة المكتسبة(الايدز)، وحمة الحصبة الألمانية.

آ- مصليات حمات التهاب الكبد الخمجية

التهاب الكبد يشير إلى تغيرات سريرية ومخبرية ومناعية ونسيجية نتيجة الأذية الناتجة عن سببيات الالتهاب، والتي غالباً ما تؤدي إلى تخريب خلايا الكبد Hepatocytes. سببيات التهاب الكبد عديدة منها الأخماج بالحمات أو الجراثيم، ومنها الأذيات الناتجة عن السموم والأدوية والمواد الكيميائية، والإشعاعات والكحول...الخ.

سنهتم في هذا الفصل بالتهاب الكبد الخمجي المتسبب عن مجموعة من الحمات التي لها ولع بالخلايا الكبدية، وقد وصف منها خمسة أنواع حتى الآن أعطيت حروف الهجاء اللاتينية (E.D.C.B.A)

معظم هذه الإصابات إذا أحدثت مظاهر سريرية فتكون على شكل حمى، وقمه وربما قياء، ويترافق مع يرقان، ولكن بعضها قد لا يمر بهذه المرحلة السريرية الحادة، وتشمل الحالات تحت السريرية الصامتة. وقبل أن نشرح الطرق المصلية للكشف عن هذه الحمات المختلفة، نعطي لمحة مختصرة جداً عن كل واحد من هذه الأخماج.

التهاب الكبد الخمجي بالحمة A (Hepatitis A)

هذا النوع من الالتهاب الكبدي هو المشاهد في الجائحات الوبائية epidemics المختلفة، ويبدو من الإحصاءات المختلفة أنه واسع الانتشار وخاصة في العالم النامي وبشكل واضح في البيئات الفقيرة ذات المستوى المتدني من الصحة العامة.

تتكون حمة A من طاق متفرد من الرنا single stranded RNA غير محفظ. يدخل الى الجسم عن الطريق الفموي البرازي بشكل أساسي، ويصل إلى الكبد، حيث يدخل الخلايا الكبدية، ويتكاثر في هيولها، ولا يكوّن غطاء بروتيني Protein coat كما في الحمة B.

التشخيص المصلي:

كان التشخيص في السابق يعتمد على السريريات، وعلى استبعاد الإصابة بالحمة B، ولكن حالياً يمكن التأكد من الإصابة، ومعرفة ما إذا كانت إصابة حديثة (حادة) أم مزمنة عن طريق الكشف عن الأضداد.

وما يهم معرفته عن مصليات الحمة A هو التالي:

1. لا توجد طرق للكشف عن مستضدات الحمة A.
2. توجد طرق للكشف عن أضداد بروتينات القفيصة Capside proteins.
3. الطرق نوعية وتعتمد على مبدأ المقايسة المناعية الأنظيمية (الإليزا) أو الشعاعية (RIA).
4. يمكن الكشف عن الأضداد من النمط IgM أو IgG.

دلالات نتائج مصليات الحمة A:

1. تتكون IgM وتظهر في الدم بعد أسبوع تقريباً من بداية الأعراض. وتصل إلى الذروة في حوالي 3 شهور وتختفي غالباً بعد 6 شهور.
2. من أجل ذلك فوجود IgM دليل على إصابة حديثة. (قد توجد في نفس الوقت مع IgG)
3. وجود IgG وحده دون IgM دليل على إصابة قديمة (مزمنة).
4. قد يوجد IgG دون أي قصة مرضية بالإصابة بأعراض التهاب الكبد ــــ حيث أن الكثير من هذه الحالات يكون تحت سريري.
5. وجود IgG للحمة A لا يمنع إحتمال الإصابة بالحمة C أو B.

التهاب الكبد بالحمة B (Hepatitis B)

كان يطلق عليه في السابق التهاب الكبد المصلي. طريقة اكتساب هذا الخمج غالباً ما تكون عن طريق الزرق parentral لأن الحمة B لا تستطيع النفاذ من الجلد أو الأغشية المخاطية السليمة، وبالتالي إذا دخل عن هذه الطرق فلا بد أن يكون هناك جروح أو سحجات أو قطع لينفذ منها، نصف المصابين بالتهاب الكبد بالحمة B لا يعطون قصة مرضية لأخذ أي نوع من الزرق (نقل دم أو حقن...الخ).

فترة الحضانة بعد دخول الحمة تتراوح بين 4-56 أسبوع، غالباً ما تظهر الحالات بشكل فرادي sporadic، الصورة السريرية تتراوح ما بين إصابة تحت السريرية subclinical، أي تمر الحالة دون أي أعراض وعلامات أو تظهر الأعراض والعلامات وتتدرج من الشكل البسيط جداً إلى الحالات العاصفة fulminant (تراجع كتب الداخلية حول الموضوع)

حمة التهاب الكبد B:

تتكون هذه الحمة من طاقين من الرنا ومحاطة بغطاء من البروتين الشحمي، من الناحية الإستمناعية المخبرية، لقد وصفت ثلاث مستضدات لجزيء الحمة B:

1. المستضد السطحي surface antigen (Hbs Ag): ويوجد هذا المستضد في سوائل الجسم الأخرى، وهذا ما كان يطلق عليه في السابق العامل الاسترالي، ويوجد منه تحت أنماط كثيرة .subtypes
2. مستضد اللب core antigen (HBcAg): ويوجد هذا المستضد في لب الحمة ولا يخرج إلى المصل ولكن يبقى في نواة الخلايا الكبدية.
3. المستضد (e) HBe Ag: لا يعرف بشكل أكيد مصدر أو طبيعة هذا المستضد ولكن يعتقد أنه أحد الجزيئات المنفصلة من اللب. ويوجد هذا المستضد في المصل.

الإستجابات المناعية لدخول الحمة B إلى الجسم:

تشمل الاختبارات المصلية للكشف عن الحمة B، وتقدير المرحلة والتنبؤ بالإنذار والإخماج infectivity باجراء اختبار واحد أو أكثر من الاختبارات التالية:

آ– الكشف عن المستضدات

1. Hbs Ag

2. HBe Ag (ملاحظة لا يوجد HBc Ag)

ب– الكشف عن الأضداد

1. HBs Ab

2. HBc Ab (IgG IgM)

3. HBe Ab

لقد توفرت في الوقت الحاضر مجموعات كثيرة للكشف عن كل هذه الأضداد والمستضدات باستخدام المقياسات المناعية الأنظيمية (الأليزا) أو الشعاعية (RIA).

بجانب ذلك فهناك اختبارات بسيطة للكشف عن المستضد السطحي باستعمال الشريحة، ومنها اختبارات (التراص غير المباشر للاتكس وهي الأكثر شيوعاً، والتراص الدموي غير المباشر Indirect hemagglutination)، واختبارات أخرى كثيرة أقل شيوعاً في الممارسة الروتينية.

والجدول التالي يبين التغيرات المصلية لهذه المستضدات والأضداد أثناء الحالة الحادة والمزمنة من التهاب الكبد بالحمى B.

	HBsAg	HBcAb	HBsAb
باكر جداً من الإصابة	+	±	–
المرحلة الحادة	+	+	–
المرحلة الحادة(أثناء النافذة)	–	+	–
النقاهة	–	+	+
الشفاء	–	±	–
الازمان	+	+	–
التمنيع باللقاح	–	–	+

دلالات نتائج المصليات في الإصابة بالحمة B:

1. يمكن أن يظهر المستضد HBsAg قبل المظاهر السريرية أو التغيرات المخبرية بحوالي 1-7 أسابيع
2. بعد ظهور الأعراض بحوالي 3-4 أشهر يبقى حوالي 10-20% من المرضى إيجابيين نحو هذا المستضد ويتحول الباقي إلى سلبيين
3. بقاء إيجابية HBs Ag ودون ظهور HBs Ab لفترة طويلة أكثر من 6-12 شهراً تدلل على وجود حامل مزمن.
4. بقاء إيجابية HBsAg وسلبية HBs Ab مع مشاركة HBeAb أو HBeAg قد تدل على الإخماج Infectivity، وربما يكون مؤشراً لترجيح التهاب الكبد المزمن الباقي أو الفعال.
5. توجد فترة بين إختفاء HBs Ag وظهور HBsAb يطلق عليها النافذة (Window)، تكون فيها الاختبارات المصلية للمستضد والضد السطحي سلبية. ويمكن كشف هذه النافذة بإجراء HBc Ab حيث تكون إيجابية. بمعنى آخر إذا كان HBs Ag و HBs Ab سلبيين، وكانت HBc Ab إيجابية دل ذلك على أننا في المرحلة الحادة من التهاب الكبد قبل تكوين الأضداد السطحية (Hbs Ab).
6. تظهر HBs Ab في أغلب الأحيان بعد عدة أسابيع إلى عدة أشهر من اختفاء HBs Ag (وهذه هي الفترة التي أطلق عليها النافذة)، وتظل باقية عدة سنوات أو مدى الحياة.
7. يفيد الكشف عن HBs Ab في الحالات التالية:

آ- لتقدير الحاجة إلى اللقاح (إذا كان HBs Ag و/أو HBs Ab إيجابياً لا داعي للقاح).

ب- لتقدير الحاجة إلى أخذ الغلوبلينات المناعية بعد تلوث الجروح أو شكة إبر المحاقن الملوثة...الخ (إذا كان HBs Ag و/أو HBs Ab إيجابياً فلا داعي لأخذها).

ج- إيجابية HBs Ab بعد التلقيح دلالة على تكون المناعة.

د- إيجابية HBs Ab وسلبية HBs Ag في مريض أخذ الخمج دليل على حدوث الشفاء والمناعة.

8. وجود HBe Ag أثناء إيجابية HBs Ag تزيد من نسبة خطورة الإخماجية 3-5 مرات المقدار الطبيعي، واستمرارية الإيجابية مؤشر جيد لحدوث التهاب الكبد المزمن.
9. سلبية HBe Ag وظهور HBe Ab تدلل على ضعف احتمال خطورة الإخماج.

التهاب الكبد بالحمة C (Hepatitis C)

لقد ثبت الآن أن ما كان يعرف بالتهاب الكبد (لا A ولا B) هو في الحقيقة إصابة بأكثر من نوع واحد من الحمات، ولكن يبدو أن أهمها هو ما تعارف عليه بالحمة C والتي تحدث التهاب الكبد بعد عمليات نقل الدم. ولكن انتقال هذا الفيروس يحدث إما بالزرق Parentral أو بوسائط أخرى.

لقد دلت الإحصاءات على أن نسبة حدوث التهاب الكبد بالحمة تكون كالتالي :

1. 90% من حالات التهاب الكبد بعد عمليات نقل الدم.
2. 25% من الحالات الفرادية Sporadic من التهاب الكبد الحموي الحاد.
3. 30% من حالات التهاب الكبد الصاعق.
4. 1-3% من المتطوعيين في بنوك الدم يكونون حملة للحمة.
5. نسبة الإصابة في مرضى الناعور 75%، ومدمني المخدرات عن طريق الزرق 80%-40، وفي مرضى الديال الدموي 1-30%، وفي الجنوسيين 4%.
6. حوالي 50 من مرضى التهاب الكبد بالحمة C بعد نقل الدم سيتحولون إلى التهاب كبد مزمن و10% فقط من الحالات الفرادية. في حين حوالي 20% سيصابون بتشمع كبد في زمن وسطي حوالي 15 سنة.

الكشف المصلي عن الحمة C:

لقد أنتجت بعض الشركات مجموعات للكشف عن أضداد الحمة C بوساطة المقايسة المناعية الأنظيمية (الأليزا)، والمقايسة المناعية الشعاعية (RIA). هذه المقايسة نوعية جداً وحساسيتها عالية. ويجب تذكر المميزات التالية والدلالات الخاصة بهذا القياس:

1. لا تظهر الأضداد في مصل المصابين إلا بعد فترة 2-6 شهور من وقت دخول الحمة C أو بعد 2-3 شهور من ظهور الأعراض.(أي إذا أجرى الاختبار في تلك الفترة تكون سلبية).
2. توجد نسبة قليلة من الإيجابيات تكون كاذبة (إما لأسباب أخرى، مثل التهاب الكبد الفعال بسبب مناعة ذاتية، أو إيجابية المصل لـــ HBcAb، أو حتى في بعض الأشخاص الأسوياء).

الكشف المصلي عن التهاب الكبد بالحمة D:

التهاب الكبد بالحمة D يعتمد على الوجود المسبق للحمة B حتى تستطيع الحمة D التناسخ والتعبير عن نفسها في إحداث الالتهاب. لقد وجد مستضد الحمة D (HD-Ag) في الغشاء الضدي السطحي للحمة B (HBs Ag). والخمج بالحمة D إما أن يكون متزامناً Coinfection أو إضافياً .Super infection

لقد أصبح متوفراً الآن مجموعات تجارية للكشف عن أضداد الحمة D (IgM,Total)، تعتمد على المقايسات المناعية الإشعاعية. وباستخدام المجموعات المناعية أمكن الحصول على المعلومات والإحصاءات التالية:

1. في المجموعات البشرية التي أظهرت إيجابية للمستضد السطحي للحمة B (HbsAg)، وجدت نسب عالية للإصابة D (HDV) (43% من مدمني المخدرات عن طريق الزرق، 25% في مرضى الناعور).
2. التهاب الكبد بالحمة B+D غالباً ما يكون وخيماً، مع ارتفاع نسبة الوفيات عن الإصابة ب B وحدها، وكذلك ارتفاع نسبة حدوث تشمع الكبد.
3. إذا حدث خمج إضافي Super infection بالحمة D في حامل مزمن Chronic Carrier فاحتمال الدخول في حالة التهاب الكبد المزمن تزيد عن 80%.
4. لقد لوحظ أن التلقيح ضد الحمة B يعطي المناعة ضد الحمة D.
5. لمعرفة الإصابة المزمنة لـــ HDV، يكون HBsAg إيجابياً مع استمرار إيجابية أضداد HDV.

ب- متلازمة نقص المناعة المكتسب

لأهمية هذا الموضوع على الصعيد العالمي - سواء المتطور أو النامي ــ ولشدة علاقته بالجهاز المناعي، وأخيراً لولع الممتحنين بوضع الأسئلة المختلفة حوله، ننصح بقراءة مرجع جيد عن هذه المتلازمة. وسنلخص النقاط الهامة حول المرض، ونشرح بشيء من التفصيل الاختبارات المصلية، ودلالاتها في هذه المتلازمة.

يحدث الخمج في هذه المتلازمة بحمة تنتمي إلي الحمات القهقرية Retroviruses. اتفق حالياً على تسميتها حمة نقص المناعة الإنساني Human Immunodeficiency Virus (HIV).

تنتقل الحمة إلى الإنسان عن طريق الجماع الجنسي (وخاصة الشاذ)، والتماس المباشر واللصيق مع الدم أو مفرزات الإنسان المصاب، وكذلك عن طريق نقل الدم أو مشتقاته الملوثة بالحمة، وأخيراً عن طريق المشيمة إلى الطفل من الأم المصابة. ولم يثبت حتى الآن أن هذه الحمة تنتقل عن طريق الطعام والشراب أو الحشرات أو التماس العادي.

المظاهر السريرية:

تعتمد على المرحلة التي يوجد فيها المرض والتي قسمها السريريون إلى ثلاث مراحل:

I- **المرحلة الأولية**: يشعر المريض بوعكة تشبه الإصابة بالإنفلونزا أو ما يشبه الإصابة بكثرة الوحيدات الخمجية Infectious mononucleosis، وتترافق مع حمى، وقد تستمر هذه المرحلة عدة شهور أو حتى سنوات -ولكن الأعراض غالباً ما تختفي بعد عدة أسابيع.

II- **المرحلة الثانوية:** بعد فترة من الكمون، (عدة شهور إلى سنوات)، يعاود المرض فجأة بظهور ضخامات عقدية معممة، نقص وزن مستمر وغير مفسر، إسهالات معندة، وقد يصاب المريض بأخماج المبيضات في أماكن متعددة Candidiasis كما تترافق الحالة مع تعرق ليلي وحمى.

III- **المرحلة الثالثة أو المتأخرة Late:** تبدأ أعراض ومظاهر المرض النهائي تعلن عن نفسها بوضوح بعد سنتين إلى عشر سنوات من بداية الخمج، وتشمل هذه المظاهر؛ الإصابة ببعض الأخماج الانتهازية مثل الإصابة بذات الرئة بالمتكيسة الرئوية

PneumocystitisCarnii، كما قد تظهر بعض الخباثات وأهمها غرن كابوسي Kaposi Sarcoma وكثير من اللمفومات الأخرى.

لقد وضعت من قبل المؤسسات المختصة بعض المعايير للتشخيص السريري، ومنها مراكز مراقبة الأمراض في الولايات المتحدة Centres for Disease Control (CDC). حيث نصت على أن وجود اثنين من المعطيات السريرية واثنين من المعطيات المخبرية التالية كافية لوضع التشخيص إذا لم يوجد مرض آخر يفسر هذه المعطيات.

المعطيات السريرية:

1. حمى مستمرة لأكثر من ثلاثة شهور (أكثر من 38°م).
2. ضخامات عقد لمفاوية لأكثر من ثلاثة شهور.
3. فقد وزن أكثرمن 10%.
4. تعب وإنهاك دون تفسير.
5. إسهالات مستمرة.

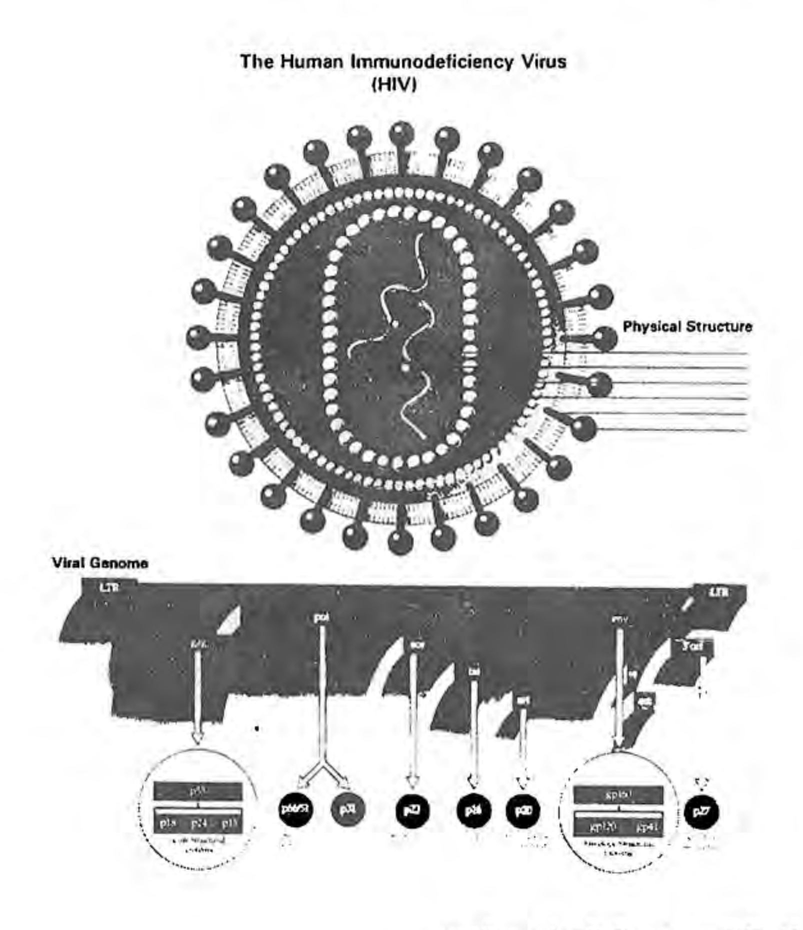
المعطيات المخبرية

1. نقص في عدد اللمفاويات التائية المساعدة (CD4Cells).
2. تكون النسبة بين CD4Cells/CD8Cells أقل من واحد (في الحالة السوية أكثر من 1.5).
3. نقص في الخلايا البيضاء.
4. نقص الصفيحات.
5. ارتفاع الغاماغلوبين.
6. تعطل anergy الاختبارات الجلدية.
7. نقص تكون الأرومات blastogenesis.
8. إيجابية اختبارات الكشف عن أضداد HIV.

التكوين الكيميائي والشكليائي لحمة نقص المناعة:

كما يوضح الشكل (12) تتكون الحمة من:

1. غلاف خارجي من طبقتين من المواد الشحمية التي يخرج منها بروتينات الغلاف، وهي بروتينات سكرية،أمكن التعرف على نوعين منها أعطيت الرموز GP41، GP120 كما توجد بعض مستضدات (HLA).



الشكل (12): يوضح مكونات فيروس الايدز

2. داخل هذا الغلاف يوجد غشاء بروتيني،أمكن تمييز بعض هذه البروتينات وأعطيت الرموز p20.p18.

3. يوجد لب مخروطي في الوسط يحتوي على سلسلتين من RNA وخميرة الترانس سكربتاز Transcriptase enzyme وبعض عديد الببتيدات.

من الناحية المناعية تمثل كل الجزيئات التي ذكرت أعلاه مستضدات حمة الإيدز والتي ستستغل فيما بعد في حديثنا عن الاختبارات المصلية.

الاستجابة المناعية لدخول حمة الإيدز إلى الجسم:

1. حين دخول الحمة إلى الجسم وبعد فترة تتراوح بين 7-10 أيام يمكن الكشف عن مستضدات الحمة في المصل،ولكن لا يستمر ذلك طويلاً.حيث تختفي هذه المستضدات بعد حوالي أسبوعين.

2. تبدأ أضداد الحمة من النمط IgM –HIV في الظهور في المصل بعد 10-14 يوماً، وتستمر عدة أسابيع.

3. تظهر أضداد الحمة من النمط IgG بعد 6-16 أسبوعاً.

4. استمرار بقاء المستضدات أو عودة ظهورها بعد الاختفاء إنذار بتطور المرض.

الاختبارات المصلية لحمة الإيدز:

لقد كثرت الاختبارات التي تستعمل في الكشف عن الإيدز ولكن تبقى الاختبارات المعتمدة والأكثر شيوعاً في الممارسة العامة نوعان:

1. اختبارات الاستقصاءات المناعية الأنظيمية (الإليزا) تستعمل هذه الاختبارات غالباً للتقصي screening وهي حساسة ونوعية،وقد أنتجت مجموعات تجارية كثيرة يمكن بها الكشف عن الأضداد IgMوIgG.

2. اختبار ويسترن بلوت Western plot.

يعتمد هذا الإختبار على فصل مستضدات الفيروس المحضرة في المختبرات الحيوية (gp24، p18، p20، p55،p16...الخ)، بواسطة الرحلان الكهربائي على شرائط خاصة.

بعد ذلك يوضع مصل المريض على الشريط، فإذا وجدت الأضداد في المصل فإنها ستتحد مع مستضداتها النوعية.

ولإظهار هذا الإتحاد يضاف أضداد الغلوبولينيات المناعية الإنسانية الموسومة Labelled Antihuman Globulins بمادة مشعة — ثم يتم تصوير الشريط بكاميرا غاما Gamma Camera، لتحديد نوع الأضداد الموجودة — يعتبر هذا الاختبار هو الاختبار التأكيدي المرجع، بمعنى أن كل المصول الإيجابية في حالات التقصي بوساطة الإليزا يجب تأكيد التشخيص فيها بوساطة الوسترن بلوت. ولكن بجانب هذه الاختبارات، فقد أنتجت الشركات المختلفة مجموعات قياسية أخرى تستعمل مبادىء مختلفة مثل:

1. المقايسة المناعية الشعاعية RIA.
2. المقايسة المناعية التألقية غير المباشرة Indirect fluorescent immuno assay(FIA).
3. إختبارات الترسيب المناعي الشعاعي Radio-immuno precepitation assay.

إن اختبارات الإليزا سهلة وغير مكلفة، ويمكن إجراؤها في معظم المخابر التي تتوفر فيها مثل هذه الأجهزة –ولكن يفضل أن تقتصر على مخابر وزارة الصحة - كما هو الحال في سورية - حتى تكون تحت الإشراف والمراقبة. من ناحية ثانية، فيجب أن تتركز الاختبارات التأكيدية مثل الوسترن بلوت على مخبر وطني مركزي واحد. لأن الاختبار صعب، ومكلف، ويحتاج إلى خبرة خاصة.

إستطبابات اختبارات الكشف عن الإيدز ودلالات نتائجها:

إن استطبابات إجراء الإختبارات المصلية تقتصر على :

1. تشخيص الحالات المشتبه بإصابتها بالإيدز.
2. متلازمة ضخامات العقد اللمفاوية المزمنة.
3. جميع أكياس الدم ومنتجاتها المزمع نقلها للمرضى (ربما تكون أهم استطباب وأكثره استعمالاً).
4. تقصي مجموعات الخطورة (الجنوسيون، ممارسي الجنس غير السوي، كل من ينقل إليه دم أو منتجاته بشكل متكرر مثل مرضى الناعور، الأشخاص الذين على تماس مباشر مع المرضى كالأطباء، وأخصائيي علم الأمراض Pathologist..الخ).

اما دلالات الإختبارات المصلية فيمكن إختصارها بالنقاط التالية:

1. الكشف عن مستضدات (HIV) ــ وهي قليلة الإستعمال جداً ــ ولكن إيجابيتها تدلل على الإصابة الباكرة جداً قبل تكوين الأضداد، أو تحول الحالة من مرحلة الكمون إلى تناسخ الحمة والإنتقال إلى المراحل التالية.
2. الكشف عن أضداد HIV تعني التعرض المسبق Exposure للحمة.ويجب إعادة الاختبار مرة أخرى وفي حالة الإيجابية تجري أحد الاختبارات التأكيدية مثل وسترن بلوت.
3. يجب التأكيد على أن الأضداد قد تستغرق عدة شهور (غالباً 1-3 شهور، ونادراً بعد 12 شهراً) قبل أن تظهر بالمصل، وبالتالي إذا أجريت الاختبارات في هذه المدة تكون سلبية.

وبالرغم من حساسية ونوعية اختبارات الإليزا للكشف عن أضداد الـHIV، توجد نسبة ضئيلة من الإيجابيات والسلبيات الكاذبة.

اهم اسباب الإيجابية الكاذبة:

1. في بعض الأشخاص الذين أخذوا غلوبلينات مناعية نوعية ضد HBV في الأسابيع الستة قبل اختبار EIA-HIV.
2. في بعض النساء المتعددات الحمل والولادة (بسبب احتمال تكوين أضداد لمستضدات الكريات البيضاء والتي تتفاعل بشكل تصالبي في اختبار الإليزا مع أضداد الـ HIV.
3. أحياناً في المرضى الذين يحتوي مصلهم على عيار مرتفع من العامل الرثياني Rhematoid factor.

أهم أسباب السلبية الكاذبة:

1. الإصابات الباكرة، إذا أجري الاختبار قبل تكون الأضداد.
2. في بعض المرضى في المراحل المتقدمة (ولكن عادة توجد معطيات أخرى تثبت وجود المرض).

توصيات إجراء الاختبارات المصلية لـ HIV:

هناك توصيات عديدة نحو من يستحق إجراء الاختبارات المصلية للإيدز تختلف باختلاف المجتمعات والبلاد، ولكن أعتقد أن التوصيات الأمريكية تشمل مجموعات مهمة يجب الاطمئنان إليها، لقد اتفق الجميع تقريباً أنه من الصعوبة بمكان إجراء مسح عام للمجتمع، ليس فقط للتكلفة الباهظة التي تحتاجها مثل هذه المسوح، ولكن أيضاً لاعتبارات تقنية في تقييم نتائج مثل هذه المسوح، من ناحية أخرى يجب التأكيد على أنه لا توجد وسائل يمكن التعرف عن طريقها إلى مَن مِن الأشخاص إيجابيي التفاعلات المصلية ممكن أن يصاب بالمرض فعلاً، ومن منهم سيبقى طول حياته دون ظهور المرض لديه.

إن معظم الاختبارات التي تتم في الولايات المتحدة تتم بشكل إرادي، أي حسب رغبة الأشخاص .Voluntary إلا في حالة واحدة وهي حالة متبرعي الدم فيجب بشكل مطلق إجراء التحاليل قبل التبرع بالدم.

أما المجموعات الأخرى التي يوصى بإجراء التحاليل عليها فتشمل:

1. الأشخاص المدمنين على المخدرات المأخوذة زرقاً.
2. الأشخاص المتورطين في الممارسات الجنسية الشاذة.
3. العاهرات Prostitutes.
4. أفراد الإصلاحيات.
5. كل من يكتشف لديه أمراض تنتقل عن طريق الجنس.
6. قبل الزواج.
7. النساء في سن الإنجاب.
8. الأشخاص في المهن ذات الخطورة العالية لاكتساب العدوى.

ج- الحصبة الألمانية واختباراتها المصلية

الحصبة الألمانية أو ما يطلق عليها أحياناً (حصبة الثلاثة أيام 3-day meesles) هي مرض حموي تسببه حمة أحادية الطاق من الرنا من عائلة التوجا Toga virus. تنتقل العدوى عن طريق السبيل التنفسي، وحين دخول الحمة إلى الجسم، تستمر فترة الحضانة من 1-10 يوماً، ويصبح المريض شديد العدوى قبل ظهور الطفح بأسبوع تقريباً ويستمر ذلك لمدة أسبوعين.

المظاهر السريرية: تختلف من مريض إلى آخر، ولكن توجد حالات كثيرة تحت سريرية. الحالة الحادة تستمر 3-5 أيام وهي عامة معتدلة، وتتمثل بارتفاع بسيط في درجة الحرارة، وأعراض رشح وضخامة العقد اللمفاوية وخاصة القذالية والرقبية، ثم يظهر الطفح المميز على الوجه والرقبة والجذع، قد يشكو الأطفال الأكبر سناً والبالغون من آلام مفصلية محدودة.

إن أهمية الحصبة الألمانية من الناحية السريرية والمناعية تتركز في إصابة الخوامل بالخمج، وخاصة في الفترة الأولى من الحمل، وانتقال الحمة عبر المشيمة الى الجنين لتحدث متلازمة الحصبة الألمانية الولادية.

إن مشكلة إصابة الحوامل بالخمج هو احتمال ولادة أطفال لديهم عيوب خلقية أو الإجهاض أو ولادة طفل ميت. ويبين الجدول التالي خطورة حدوث العيوب الخلقية حسب مدة الحمل حين حدوث الخمج :

مدة الحمل	نسبة حدوث العيوب الخلقية
1. الشهر الأول	٪50
2. الثلث الأول من الحمل	٪25
3. الشهر الثالث	أكثر من ٪10
4. الشهر الرابع إلى الخامس	٪6
5. بعد الشهر الخامس	لا توجد خطورة

إن انتقال العدوى من الحامل إلي الجنين في الرحم يؤدي إلي الحالة التي يطلق عليها متلازمة الحصبة الألمانية الولادية congenital rubella syndrome حيث أن 10-20% من الأجنة التي أخذت العدوى في الرحم لن يكملوا الحياة لأكثر من سنتين.

أما الاضطرابات التي يمكن أن يحدثها الخمج فتشمل التهاب الدماغ encephalitis، ضخامة الكبد، عيوباً عظمية، تخلفاً عقلياً، ساداً، عيوباً قلبية، صغر الرأس microcephaly (وأكثر التشوهات الولادية هي الثالوث، ساد عيني، قناة شريانية سالكة، وصمم).

الاستجابة المناعية للخمج بحمة الحصبة الالمانية:

تظهر الأضداد من النمط IgM من 2-3 أيام بعد ظهور الأعراض والعلامات وتصل إلى الذروة بعد 7-10 أيام وتختفي بعد 4-5 أسابيع.

تظهر الأضداد من النمط IgG أيضاً بعد عدة أيام من الخمج وتصل إلى الذروة في 7-21 يوماً وتظل هذه الأضداد بنسب مختلفة لعدد من السنوات وقد تبقى طول العمر.

التمنيع (التلقيح Vaccination):

يعطى لقاح الحمة الموهنة بشكل روتيني، كجزء من لقاح الحصبة الألمانية والحصبة والنكاف (MMR) للأطفال في عمر 15 شهراً، هذا التلقيح يعطي مناعة دائمة للطفل، ويراعى عدم إعطاء اللقاح للحامل، كما يجب تجنب الحمل خلال 2-3 شهور بعد التلقيح إذا أعطي للمتزوجات.

مصليات الحصبة الالمانية:

لقد تم إنتاج مجموعات تجارية للكشف وقياس أضداد حمة الحصبة الألمانية الكلية وكذلك كل من النمطين IgM .IgG. وتشمل طرق القياس :

آ- طريقة تثبيط التراص الدموي Hemagglutination Inhibition (HAI) وكانت في السابق هي الطريق المرجع والمثالية.

ب- المقايسة المناعية الأنظيمية (الاليزا) (EIA).

ج- المقايسة المناعية التألقية (FIA).

د- توجد طريقتين للتراص باللاتكس، وهي سريعة وشبه كمية وتنفع للمخابر الخاصة.

استطبابات المقايسات المصلية للحصبة الالمانية:

إن أهم ما يتعلق بالحصبة الألمانية، هو هل هناك مناعة عند الإناث قبل الزواج أو الحمل، حتى تمنع حدوث متلازمة الحصبة الألمانية الولادية وما ينتج عنها من مشاكل وخيمة جداً بالنسبة للولدان ؟

إذا كان هناك ما يثبت أخذ التلقيح بالثلاثي(MMR) فهذا دليل على المناعة الدائمة، أما إذا لم يوجد ما يثبت ذلك ــ (وهذه هي العادة في العالم النامي) ــ أوفي حالة عدم التمنيع. فيجب إجراء المقايسة لكل الفئات التالية، فإذا وجدت الأضاد، لا داعي للتلقيح، أمل إذا لم توجد فلا بد من إعطاء اللقاح :

1. جميع الإناث في سن الزواج.
2. إذا كان الإختبار سلبياً قبل الزواج، أو بعده وليست المرأة حاملاً تعط اللقاح، وينصح بعدم الحمل لمدة ثلاث شهور على الأقل.
3. إذا كانت المرأة حاملاً وتعرضت لمريضة مصابة بالحصبة الألمانية حينئذ تجرى مقايسة IgG بعد مرور عشرة أيام من التعرض، فإذا كانت إيجابية دل ذلك على أن المريضة ممنعة سابقاً (لقاح أو عدوى)، وعندها يؤخذ رأي طبيب في أمراض النساء في التدبير المناسب.
4. غياب الـــ IgG في مصل الوليد دليل على عدم إصابة الأم (مناعة أو مرض)، لأن وجود IgG في الأم ينتقل عبر المشيمة إلى الطفل، وبالتالي ينفي الحصبة الألمانية الولادية.
5. يمكن إثبات الحصبة الألمانية الولادية بقياس أضداد الحمة من النمط IgM في الشهور الستة الأولى بعد الولادة.

د- كثرة الوحيدات الخمجية Infectious Mononuleosis

لقد تم اكتشاف حمة إبشتين بار Epstein-Barr Virus في سنة 1964، وعرف أنها سبب المرض المسمى كثرة الوحيدات الخمجية، وهو مرض حاد ضمن مجموعة التكاثر اللمفي، حيث تصيب الحمة وحيدات النوى البلعمية.يشاهد المرضى عادة في السن المبكرة من الشباب، وتتظاهر بحمى ودعث، وأحياناً التهاب حلق مع ضخامات عقدية في الرقبة. أحياناً تشاهد ضخامة بسيطة للكبد والطحال، وطفح جلدي.

مدة الحضانة تتراوح بين 10-50 يوماً وتستمر أعراض المرض من أسبوع إلى عدة أسابيع، وقد تأخذ فترة النقاهة عدة شهور، في أثناء المرض توجد بعض الموجودات المخبرية التي أهمها زيادة اللمفاويات (النسبية والمطلقة) مع وجود كثير من وحيدات النوى ذوات

الأنوية اللانمطية atypical mononuclear (خلايا دوني Downey cells)، وظهور مجموعة من الأضداد المستغيرة heterophil antibodies (والتي ستشرح بالتفصيل لاحقا).

بجانب ذلك قد يوجد اضطراب في وظائف الكبد (ارتفاع الفسفتاز القلوية والترانسأميناز وربما البيليروبين) وموجودات مخبرية أخرى غير نوعية. ومن الجدير بالذكر أن حمة إبشتين بار لها علاقة سببية وثيقة بحدوث لمفوم بركيت، وبعض أنواع السرطانات الخيشومية nasopharyngeal، وربما بعض أنواع التكاثر اللمفاوي الولادي.

الإستجابة المناعية لدخول حمة إبشتين بار الجسم:

حين دخول الحمة إلى الجسم تثير رد فعل مناعي، وتتكون أضداد لمستضداد هذه الحمة، وقد وصفت ثلاث أنواع من الأضداد:

1. أضداد المستضد الباكر Early antigen(EA)
2. أضداد لقفيصة الحمة (VCA)Viral Capsid Antigen
3. أضداد لمستضدات النواة Epstein-Barr Nucleus Antigens(EBNA)

بجانب هذه الأضداد النوعية لمستضدات حمة إبشتين بار ـــ يترافق هذا المرض مع ظهور بعض أنواع الأضداد المستغيرة heterophil antibodies وهي أضداد غير نوعية، استغلت في عمل بعض الاختبارات البسيطة والسهلة التي تُجرى كنوع من التقصي لداء كثرة الوحيدات الخمجية، (ولأهمية هذه الأضداد المستغيرة، وكثرة ورودها في أسئلة الإمتحانات) ـــ نورد نبذة عنها فيما يلي:

الأضداد والمستضدات المستغيرة:

أول من وصف المستضدات المستغيرة عالم يدعى فورسمان Forssman،الذي حقن مستحلباً من نسيج القبيعة guinea pig في الأرنب، أدت إلى استجابة مناعية بتكوين أضداد لمستضدات هذا النسيج. هذه الأضداد(الموجود في مصل الأرنب) إذا وضعت على الكريات الحمراء للخروف في وجود عناصر المتممة تؤدي إلى حلّ الكريات Lysis. هذه الأضداد سميت الأضداد المستغيرة heterophil antibodes لأنها تتفاعل مع مستضدات من جنس غير المستضدات التي حرضت صنعها.

منذ ذلك الوقت تبين أن هناك مجموعة من المستضدات تتشارك فيها أجناس مختلفة من الحيوانات والجراثيم،وسميت من أجل ذلك المستضدات المستغيرة لأنها توجد في أجناس مختلفة، وهذه المستضدات يحدث بينها تصالب مناعي immunologic cross reaction ،بمعنى إذا تفاعل ضد مع مستضد في جنس معين من الحيوانات، ووجد نفس المستضد في جنس حيوان آخر مخالف فإن هذا الضد نفسه سيتفاعل مع مستضد الحيوان الآخر.

هذا هو مبدأ تجربة بول بانل Paul & Bunnell، حيث لاحظ هذان العالمان أن مصل المريض المصاب بكثرة الوحيدات الخمجية يحتوي على أضداد مستغيرة يمكن أن تتفاعل مع مستضدات على غشاء الكريات الحمر للخروف وكذلك الثور، ولكن لا يحدث تفاعل مع خلايا الكلية للخترير.

تشخيص داء كثرة الوحيدات الخمجية ومناعياته:

إن تشخيص الإصابة بداء كثرة الوحيدات الخمجية غالباً لا يمثل صعوبة، وذلك بالفحص ومشاهدة المظاهر السريرية،بجانب بعض الاختبارات المخبرية الروتينية،وأخيراً بإجراء أحد الاختبارات المصلية البسيطة للكشف عن الأضداد المستغيرة، مثل اختبار بول — بانل (سيشرح لاحقاً).

قد تكون الصورة السريرية غير نموذجية في حوالي 20% من الحالات، وحتى الاختبار المصلي(بول — بانل) يكون سلبياً،وكذلك المعطيات المخبرية قد تكون غير وصفية في هذه الحالات قد يلجأ — فقط في البلاد المتطورة — إلى الكشف عن الأضداد النوعية لكل من (EAأوVCA أوEBAN)، ويتم الكشف عنها بالمقايسات المناعية المختلفة،مثل المقايسة المناعية الانظيمية أو التألقية (ELISA or FIA).

مبادئ اختبارات الكشف عن الأضداد المستغيرة:

1. **اختبار بول ـ بانل:**

عبارة عن اختبار تراص دموي مباشر،وذلك إذا وضع مصل المريض بكثرة الوحيدات الخمجي على الكريات الحمراء للخروف، وتحضن بعض الوقت، فسيلاحظ تراص لخلايا الخروف إذا احتوى المصل على الأضداد المستغيرة.

2. اختبار دافيدسون التمايزي Davidson differentiation test

لقد وجد أن الكريات الحمراء للخروف تترافق مع وجود مستضدات مستغيرة لكثرة الوحيدات الخمجية، وكذلك مستضدات فورسمان وأخيراً مستضدات الداء المصلي serum sickness، فإذا كان المصل يحتوي على أضداد مستغيرة لأي من هذه المستضدات فسيحدث تراص للكريات الحمر للخروف.

بمعنى آخر لا يميز اختبار بول ــ بانل إذا كان مصل المريض يحتوي على أضداد مستغيرة فعلاً لكثرة الوحيدات أم الداء المصلي أو أضداد فورسمان. وحتى يتم التمييز، عدل اختبار بول ــ بانل باختبارات تمايزية كثيرة، منها اختبار دافيدسون، وفيها يوضع مصل المريض أولاً على خلايا كلية القبيعة التي تثبت Fix أضداد فورسمان، وكذلك على الكريات الحمر للثور والتي تثبت الأضداد المستغيرة لكثرة الوحيدات.

دلالات الاختبارات المصلية في الكشف عن داء كثرة الوحيدات الخمجية:

1. حوالي 10% ممن يصابون بداء كثرة الوحيدات الخمجية لا يتكون لديهم أضداد مستغيرة، وبالتالي ستكون اختبارات بول-بانل أو الاختبارات المعدلة لها سلبية.
2. قد تظهر بعض الايجابيات الكاذبة في أمراض كثيرة مثل داء هودجكن، اللمفومات، ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد، التهاب الكبد الخمجي، لمفوم بيركيت، التهاب المفاصل الرثياني،وأحياناً الحصبة الألمانية.
3. تكون إيجابية اختبارات الأضداد المستغيرة(بول ــ بانل ومعدلاتها) إيجابية من اليوم السادس وتصل العيارات للذروة في الأسبوع الثاني أو الثالث، وغالباً ما تبقى لمدة 8-6 أسابيع، ولكنها قد تستمر حتى سنة.

16

أهم اختبارات الكشف عن الأضداد الجرثومية

آ . السلمونيلة Salmonella

المواصفات الجرثومية:

- عصيات متحركة،سلبية الغرام(لا يمكن تفريقها مجهرياً عن باقي عائلة الأمعائيات (enterobacteriaceae).
- هناك أكثر من (1800) نمط مصلي serotype ولكن قسمت إلى (19) مجموعة أهمها بالنسبة للإصابة الإنسانية الممرضة (95%) مجموعات ABC1C2 DE.
- لاتخمر اللاكتوز ومعظمها يعطي حامض+ غاز+ سلفيد الهيدروجين من تخمير الغلوكوز.
- لها ثلاث مجموعات مستضدية (k للمحفظة) و (H للسياط)، و (O للجسم).
- العوامل التي تساعد الجراثيم على المراضة:
- وجود المحفظة K تمنع عملية البلعمة، والذي يُبَلعْم لا يموت بسبب مجهول حتى الآن.
- إفراز ذيفان داخلي endotoxin (هو السبب في مظاهر المرض.الحرارة،نقص الكريات البيضاء،هبوط الضغط، الصدمة وأحياناً التخثر الوعائي المنتثر DIC).
- قد يفرز بعضها ذيفان خارجي exotoxin.

الامراض السريرية:

ثلاثة أمراض سريرية يمكن أن تحدثها الإصابة بالسلمونيلة

1. التسمم الغذائي أو التهاب المعدة والأمعاء.
2. الإنتانمية بالسلمونيلة septicemia.
3. الحمى التيفية (أو الحمى المعوية) enteric fever.

1. التهاب المعدة والأمعاء gastro enteritis:

- يحدث غالباً بسبب الإصابة بالأنماط التيفية الفأرية s.typhimurium والملهبة المعوية s.enteritidis،وتتم العدوى من الغذاء الملوث خاصة الدواجن ومنتجاتها أو الحاملين للعدوى خاصة الذين يعملون في تحضير الأغذية.
- مدة الحضانة 8-48 ساعة.
- مرض محدود ينتهي بالشفاء (بعد العلاج أو حتى بدون علاج) ويتظاهر بالحمى، والقهم، والقياء والإسهال.
- بعد دخول الجراثيم الأمعاء، تستعمر اللفائفي والأعور، ثم تخترق ظهارية هذه الأماكن مسببة التهابات حادة، وتقرحات، وفرط إفراز السوائل.

2. الإنتانمية بالسلمونيلة septicaemia:

هذا مرض حاد،غالباً ما يصيب مرضى المستشفيات،مع بداية فجائية بمجرد دخول الجراثيم إلى الدم، وغالباً ما يؤهب للعدوى بعض الإجراءات الطبية مثل عمل جراحي على الأمعاء أو قثطرة المريض، أو إعطاء تسريب وريدي لمحاليل أو أدوية قد لوثت بالجراثيم.نتيجة الإنتانمية يمكن أن يتكون خراجات أو التهاب العظم والنقيosteomyelitis أو التهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد،معدل الوفيات حتى مع العلاج (30-50%).

3. الحمى المعوية التيفية Enteric or (typhoid) fever:

تحدث الإصابة بالسلمونيلة التيفية s.thphi وإلى درجة أقل .s.parat وs.schottmulleri عن طريق دخول هذه الجراثيم في الطعام أو الماء الملوث.

- تمتلك هذه الجراثيم قدرة إخماج infectivity عالية حتى بعد دخول قليل من الجراثيم.
- مدة الحضانة 7-14 يوماً تتكاثر فيها الجراثيم في الأمعاء، ثم منها إلى الأوعية اللمفاوية ومن ثم إلى الدم لتصل جميع أجهزة الجسم.
- الدخول إلى الدم يؤدي إلى الأعراض (تعب عام، صداع، حرارة ترتفع أثناء النهار).
- يحدث تكاثر الجراثيم في لطخ باير Bayer patches مما يؤدي إلى تقرحها.
- يظهر طفح جلدي (النقاط الوردية rose spots) بدءاً من الأسبوع الثاني إلى الثالث.
- يستمر المرض 3-5 أسابيع وقد تحدث مضاعفات مثل النزف والانثقاب والتهاب الصفاق.
- بعد الشفاء يتحول 3% من المرضى إلى حملة مزمنين وتبقى الجراثيم مستعمرة المرارة والقنوات المرارية،وقد يتطلب الأمر استئصال المرارة للتخلص من هذه الجراثيم.

التشخيص المخبري:

إن الوسيلة المثلى للتشخيص هي عزل الجراثيم من الدم أو البراز(نادراً ما يلجأ إلى عزل الجراثيم من البول لأن الإيجابية لاتتعدى 25% ويفضل العزل بعد الأسبوع الثالث)

1. **في حالات الحمى التيفية:**

- العزل من الدم يمكن إجراؤه في الأسبوع الأول من ظهور المرض (80% إيجابي) وتقل فرصة العزل بعد الأسبوع الأول.
- العزل من البراز يمكن إجراؤه من الأسبوع الأول ولكن أفضل وقت في الأسبوع الثاني والثالث (70%-80% إيجابي).
- من الحامل للعدوى يمكن عزل الجرثوم من البراز لمدة طويلة (قد تصل إلى سنوات).
- هناك أوساط اختيارية كثيرة منها s-s آجار.
- الاختبارات المصلية (ستشرح لاحقاً).

2. في حالات الإنتانمية بالسلمونيلة:

- زرع الدم من وقت ظهور الأعراض يعطي إيجابية.
- أحيانا زرع الصديد من خراج في الحوض.
- لا يفيد زرع البراز
- لا تفيد الاختبارات المصلية.

3. التهاب المعدة والأمعاء (التسمم الغذائي بالسلمونيلة):

- لا يفيد زرع الدم ولا تساعد الاختبارات المصلية.
- زرع البراز يعطي إيجابية بعد ظهور الأعراض.

الراصات الحمية Febrile agglutinines

لقد ذكرنا سابقاً أن تعرض الجسم لأحد الجراثيم تقابله استجابة مناعية مختلفة القوة حسب الجراثيم الغازية، وعوامل كثيرة خاصة بالجسم المخموج. ولقد وجد أن مجموعة من الجراثيم تتميز بإحداثها للحمى حين غزوها للجسم، وبكونها صعبة الاستنبات بالطرق العادية،كما أن هذه المجموعة من الجراثيم تتميز أيضاً بتكوين راصات خاصة تسمى الراصات الحمية Febrile agglutinines.

تشمل الجراثيم التي تنتج الراصات الحمية؛ السلمونيلة Salmonella والبروسيلة Brucell، والمتقلبة Proteus والفرانسيسيلة Francisella، ولقد وصفت اختبارات مصلية مشهورة جداً للكشف عن الراصات الحمية لهذه الجراثيم مثل اختبار فيدال Widal test للكشف عن الحمى التيفية ونظيرة التيفية، واختبار فايل ـــ فيلكس Weil-Felix الذي وصف من أجل الكشف عن الخمج بواسطة الريكتسية rickettsia واختبار رايت للكشف عن الإصابة بالبروسيلة.

هذه الاختبارات تعتمد على مبدأ أن وجود الراصات في مصل المريض إذا أضيف إلى المستضدات الخاصة بهذه الراصات (والمكونة من معلقات من الجراثيم بعد معاملتها بشكل خاص).سيحدث تراص يمكن مشاهدته بالعين أو تحت المجهر.

الاحتياطات الواجب اتخاذها في استخراج دلالات هذه التجارب:

1. كلما كان عيار هذه الاختبارات مرتفعاً كانت قيمة الدلالة هامة.
2. ارتفاع العيار مع مرور الزمن له أهمية في التأكد من الإصابة الحادة.
3. هذه الاختبارات تكشف عن مجموع الراصات من كل الأنماط، IgG + IgM. فإذا أريد الكشف عن كل منها على حدة استعملت طريقة الاليزا وهي الأدق، أو حساب العيار قبل وبعد إضافة الميركابتوايتانول. والذي يلغي أو يحصر مفعول IgM ويبقى فقط مفعول IgG.

   فإذا افترضنا أن العيار قبل إضافة الميركابتوايتانول هو1/640 وبعد الإضافة 1/80 كان معنى ذلك أن IgG هو1/80 والباقي IgM، ويعني ذلك إصابة حديثة.
4. شدة التراص ليست لها علاقة بالعيار(ولكن بعوامل أخرى مثل نوع الراصات فمثلاًIgM يؤدي إلى تراص شديد في حين أن IgG أقل منه فاعلية).
5. يجب أخذ ظاهرة البروزون prozone في الاعتبار،حيث أن العيارات المرتفعة من الراصات في المصل تعطي نتيجة سلبية في التخفيف المنخفض للمصل 1/40- 1/60- أوحتى 1/320 وبالتالي إذا وجد شك بإصابة حديثة يجب التخفيف على الأقل إلى 1/640 قبل إعطاء النتيجة السلبية.
6. الإصابات السابقة أو التلقيح قد يعطي نتائج إيجابية، وأحياناً بعيارات عالية 1/80 وحتى 1/320 ولكن هذه العيارات تظل ثابتة ولا ترتفع مع مرور الوقت،كما أن نمط الراصات يكون من النوع IgG.
7. هناك تصالب مع مستضدات كثيرة في هذه المجموعة ـــ ولكن إذا كان هناك إيجابية لنوعين من المستضدات مثلاً بروسيلا وفيدال، فغالباً ما يكون العيار للمرض هو المرتفع أما العيار للمستضد المتصالب معه فيكون بعيارات منخفضة.
8. يجب ملاحظة التراص الذاتي في زجاجات المستضدات ـــ وإذا وجدت يجب التخلص من هذه الكواشف.

طرق إجراء اختبارات التراص:

اولا : على الشريحة slide agglutination test:

لقد اتفق على حساب العيارات لاختبار الشريحة كما يلي:

توضع كميات المصل من العينة المراد الكشف على الراصات فيها كما في الجدول التالي:

المصل(بالميكرون)	5	10	20	40	80
المستضد بالميكرون	50	50	50	50	50
درجة التخفيف	320/1	160/1	80/1	40/1	20/1

بعد إضافة المستضد إلى المصل على الشريحة يحرك بعود نظيف ثم يتم هزه يدوياً أو على هزازة لمدة 3 دقائق، ويقرأ التراص وشدته، ويحسب العيار على آخر تخفيف أعطى تراصاً.

ثانيا : طريقة الأنابيب tube agglutination:

1. يوضع صف من الأنابيب الصغيرة 12 X 75 عدد 8.
2. يوضع في كل أنبوب (0.5) مل محلول ملحي 0.85%.
3. يخفف المصل في أنبوب خارجي بمحلول ملح بنسبة 1:5 (0.2 مصل+ 0.8 مل محلول ملح)
4. يؤخذ من هذا المصل المخفف 0.5 من الأنبوب الأول، ومن ثم (0.5) مل من الأنبوب1 إلى الأنبوب 2 وهكذا (double dilution method).

يكون التخفيف كما هو مبين في الجدول:

رقم الأنبوب	1	2	3	4	5	6	7	8
التخفيف	10/1	20/1	40/1	80/1	160/1	320/1	640/1	1280/1
حجم المصل المخفف (مل)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
المستضد المخفف(مل)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

في حال استعمال المستضدات لتفاعل فيدال أو البروسيلة يخفف معلق المستضد 50 مرة (250 ميكرون معلق +12.25مل محلول ملح نظامي).

في حال استعمال معلق مستضدات المتقلبة proteus في اختبار فايل فيلكس،يخفف 25 مرة (250 ميكرون من المستضد+6 مل محلول ملح).

ويوضع من محلول المستضد 0.5 مل في كل أنبوب.

بعد حضن الأنابيب توضع في حمام مائي عند درجات حرارة وزمن مختلفين حسب كل تجربة كما في الجدول التالي:

نوع المستضد	درجة الحرارة	الزمن
السلمونيلة O	50م°	16 - 18 ساعة
السلمونيلةH	50م°	ساعة واحدة
البروسيلة	37م°	48 ساعة
المتقبلة	37م°	2 ساعة ثم في البراد 12 ساعة
الفرنسيسيلة francisella	37م°	20 ساعة

اختبار فيدال:

إن إظهار أضداد السلمونيلة في مصل المريض هي إحدى الوسائل المهمة في التشخيص لسهولة إحداثها، وتنفع في الكشف عن الحمى التيفية ولكنها لا تفيد في التسمم الغذائي بالسلمونيلة ولا الانتمائية بالسلمونيلة. إن مجموعة الاختبارات المصلية للحمى التيفية ونظيرة التيفية paratyphoid تدعى اختبار فيدال ومبدأ فيدال هو أن الجسم يصنع أضداداً لبعض المستضدات لجراثيم السلمونيلة سواء دخلت عن طريق العدوى أو عن طريق التلقيح. إن الأضداد التي يكشف عنها هي غالباً نوعين:

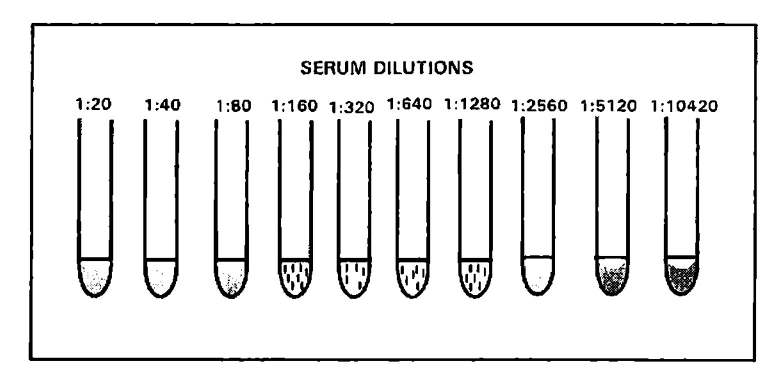
- أضداد اتجاه المستضد الجسدي o (somatic)
- أضداد اتجاه المستضد السياطي H (Flagellar)

وتتكون الكواشف من جراثيم السلمونيلة المتحركة motile (حتى تحتوي على السياط)، وتعامل معاملة خاصة لقتلها، ثم تخفف بحيث يحتوي 1مل على بليون جرثومة، هذه الجراثيم تكشف عن أضداد H أما الكشف عن أضداد O، فتتم بإزالة السياط من على سطح الجراثيم وذلك بمعاملة خاصة غالباً بالكحول، ثم قتلها.وتصبح جاهزة للكشف عن أضداد O. إن أكثر المجموعات التجارية استعمالاً تتكون من أربع زجاجات، كل منها يحتوي على السائل المحتوي على الجراثيم والتي تكشف عن الأضداد التالية:

1. سالمونيلة التيفية O (s.typhi O)
2. سالمونيلة التيفية H (s.typhi H)
3. سالمونيلة نظيرة التيفية A (s.para typhi A)
4. سالمونيلة نظيرة التيفية B (s.para typhi B)

وتجرى التجربة لمعظم اختبارات التراص:

1. الطريقة المباشرة: وذلك بوضع 50 ميكرون من مصل ذي تخفيف معين مثلاً 10/1 مع 50 ميكرون من الكاشف (المستضد) (يكون العيار في هذه الحالة 20/1)
وفي حالة الإيجابية يمكن تكرار العمل بتمديد المصل(بواسطة التمديد المضاعف double dilution.
2. طريقة التخفيف المضاعف في الأنابيب: هذه الطريقة هي المثلى.



الشكل (13): طريقة التخفيف المضاعف

- يلاحظ من الشكل (13) أن التراص قد حدث في الأنابيب الوسطية 160/1 حتى 1280/1 أما قبل ذلك (قبل المنطقة prozone أوبعد المنطقة postzone فقد اختفى التراص). ففي (قبل المنطقة) كانت هناك زيادة مفرطة للأضداد عن المستضدات. وفي (بعد المنطقة) كانت هناك زيادة مفرطة للمستضدات عن الأضداد.

3. هناك بعض المدارس تجري طريقة الشريحة المباشرة كنوع من التقصي الأولي وفي حال الإيجابية تجري طريقة التخفيف المضاعف في الأنابيب، وقد يكون ذلك منطقياً، على الأقل لاختصار الوقت والعمل،وربما اقتصاداً في التكلفة.

إلا أن ما يحد من نفع هذه الطريقة:

آ- أن في المرض الحقيقي ستكثر ظاهرة (ما قبل المنطقة prozone) وبالتالي ستعطي طريقة الشريحة سلبية كاذبة.

ب- في المناطق المتوطنة endemic إيجابية المصل في العيارات المنخفضة 40/1 أو80/1 قد تصل إلى 25% من السكان دون وجود المرض أثناء الاختبار وبالتالي ستعطي إيجابية كاذبة.

ج- كثير من المخابر تعطي نتيجة العيار من اختبار الشريحة حسب شدة التراص،وهذا خطأ كبير، لأن شدة التراص ليس له علاقة بالعيار.

دلالات اختبار فيدال:

لا يوجد جدل حول جدية ومصداقية ومنافع استقصاء مختبري مثل ما دار ويدور حول اختبار فيدال.فبين مدارس كاملة (المدارس الأمريكية والأوربية) تنفي كلياً الاعتماد عليه في التشخيص،إلى مدارس تؤمن بأهميته كمساعد في عملية التشخيص والمتابعة، وأخيراً بعض المناطق تعتمد عليه كلية في التشخيص. وأنا أميل إلى من يفضل إجراء اختبار فيدال كوسيلة مساعدة في التشخيص.بعد الاعتماد على الفحص السريري الجيد أولاً، ومحاولة تأمين زرع الدم والبراز ثانياً، وذلك لسهولة عملها (عن الزرع) وسرعة نتائجها ورخص تكلفتها،وإمكانية تكرارها كل 3-7 أيام لتتبع عياراتها.

متى يكون اختبار فيدال ذا أهمية،ودلالاته يعتمد عليها في التشخيص؟

1. إذا أجري الاختبار بطريقة التخفيف المضاعف في الأنابيب.
2. إذا كانت العيارات مرتفعة (أكثر من 320/1) كانت أكثر دلالة على الإيجابية المرضية.
3. ارتفاع العيار تدريجياً،إذا تكرر إجراء الاختبار كل 3-7 أيام

ماذا يؤخذ في عين الاعتبار قبل البدء في استخراج دلالات نتائج اختبار فيدال؟

1. قد توجد أضداد في مصل المرضى الملقحين ضد التيفية،وتبقى في دمهم مدة تتراوح بين 1-5 سنوات وبالتالي تعطي إيجابية فيدال (ربما بعيارات غير مرتفعة) كما أنها لا ترتفع مع مرور الوقت وأخيراً تكون عيارات H أكثر من عيارات O.
2. في المناطق المتوطنة ــ كما سبق وذكرنا ــ هناك نسبة عالية من إيجابية فيدال (ولكن غالباً بعيارات منخفضة) ولا ترتفع مع مرور الوقت.
3. هناك ظاهرة يطلق عليها اسم "التفاعل الإدكاري anamnestic reaction" وتعني أن الإصابة بأي حمى، مثل الإصابة بالأنفلونزا، أو الحمى المالطية مثلاً، في الأشخاص الذين لقحوا سابقاً ضد التيفية أو أصيبوا بها، ستحفز خلايا الذاكرة في الجهاز المناعي، لصنع أضداد ضد التيفية، وترتفع هذه الأضداد في المصل لتعطي إيجابية فيدال، (ولكن غالباً بعيارات منخفضة).
4. إذا بدء بالعلاج النوعي للحمى التيفية من بدء ظهور المرض، فقد يثبط ذلك صنع الأضداد، وتكون ايجابية فيدال سلبية.
5. لا يجب إجراء اختبار فيدال قبل مرور الأسبوع الأول من بداية المرض في مريض لم يسبق تمنيعه (إما بالتلقيح أو العدوى السابقة) وإلا كانت النتيجة سلبية رغم وجود المرض.

ما هي الملاحظات التي يجب اتخاذها اثناء استخراج الدلالات من اختبار فيدال ؟

1. في المناطق المستوطنة، قد لا يلتفت إلى عيار 40/1 بالنسبة لــ (H) و 80/1 بالنسبة ل (O). إلا إذا كانت المظاهر السريرية محبذة لوجود المرض عندها يعاد الاختبار كل 3-7 أيام لمعرفة زيادة العيار.

2. عيارات (H) 80/1 و(O) 160/1 تثيرالشك بوجود المرض، ولكن قد يكون ذا دلالة جيدة (في مريض غير ملقح سابقاً).
3. في المريض الملقح سابقاً (أو أصيب بالمرض سابقاً) وليس لديه المرض حين إجراء الاختبار، غالباً ما نجد عيارات (H) أعلى من عيارات (O)، فإذا كان العكس،كان أكثر تمييزاً لوجود المرض.
4. وجود عيارات عالية من (H) أكثر من 640/1 غالباً ما تشير إلى وجود المرض حتى في شخص ملقح سابقاً (أو أصيب سابقاً بالمرض) لأنه نادراً ما يبقى العيار 640/1 أكثر من 6 شهور.
5. إذا أجري الاختبار على مرضى ملقحين،وكانت النتائج سلبية (O) و(H) كان ذلك إشارة إلى توجب إعادة التلقيح.

الاختبارات المصلية على الجراثيم المزروعة

إن هذا الموضوع يدخل ضمن تخصص علم الجراثيم،ولكن لا مانع لذكر كلمة مختصرة هنا،وخاصة أنها أيضاً اختبارات مصلية. بعد زراعة الدم أو البراز (نادراً ما يكون البول) من أجل الكشف عن عصيات السلمونيلة يمكن التأكد من أنها سلمونيلة ومعرفة نوعها species أو نمطها.

1. أولاً بالمظاهر الخاصة بالمستعمرات على الأوساط الانتقائية selective media.
2. بالاختبارات الكيميائية الخاصة.
3. باستعمال الاختبارات المصلية عل الجراثيم المأخوذة من المستعمرات.

الاختبارات المصلية للتعرف على الجراثيم التي حصل عليها الزرع:

معظم جراثيم السلمونيلة الممرضة للإنسان (95%) قسمت إلى ست مجموعات حسب المستضد المصلي o وأعطيت الأسماء (ABCDE). لقد صنعت كثير من الشركات مصولاً مضادة لهذه المجموعات،بحيث يمكن معرفة نوع الجرثوم الذي حصلنا عليه من الزرع بوضع جناسة منه على شريحة وإضافة نقطة من المصل المضاد، فإذا حدث تراص دل على نوع الجرثوم.

ب. البروسيلة Brucella

الصفات الجرثومية:

- عصيات صغيرة وقصيرة،ومن أجل ذلك قيل عنها عصيات مكورة cocco-bacilli.
- غير متحركة، وليس لها محفظة uncapsulated،سلبية الغرام.
- لا تنمو على الأوساط العادية، وتحتاج 10% CO_2 وأوساط غنية enriched media، وأحسن هذه الأوساط هي وسط تريبتوز Tryptose أو وسط آغار السوياتريبتاز Tryptase soy agar، ولمنع نمو الجراثيم الإيجابية الغرام يمكن إضافة البنفسجي البلوري crystal violet والجراثيم بطيئة النمو قد تحتاج إلى عدة أسابيع قبل أن يقال بسلبية المزارع.
- ثلاثة أنواع : آ– البروسيلة المجهضة Brucella abortus
  ب– البروسيلة المالطية Brucella Melitensis
  ج– البروسيلة الخنزيرية Brucella Suis

عوامل مساعدة للجراثيم على المراضة:

- حين دخول الجراثيم إلى الدم، تبلعم في الخلايا العدلة والبلاعم، ولها مقدرة كبيرة على التكاثر بشكل سريع، داخل هذه الخلايا.
- تحمل بواسطة البلاعم إلى الجهاز الشبكي البطاني (نقي العظام، والكبد، والطحال والعقد اللمفاوية) حيث تصيب هذه الأجهزة بشكل رئيسي بالعدوى.

المظاهر السريرية:

في بداية المرض يشعر المريض بحرارة متقطعة Intermittant fever، ضعف عضلي وآلام عضلية قد تكون شديدة، تعرق، نفضات Chills، قهم، صداع، آلام أسفل الظهر، اكتئاب، والمرض إما أن يتظاهر بشكل حاد أو مزمن.

الشكل الحاد يأتي بشكل نوبات من الحمى.

الشكل المزمن، يتظاهر بوهن عام، آلام مفصلية وعضلية، اكتئاب وقد تستمر لأكثر من سنة.

التشخيص المخبري:

بعكس الحمى التيفية يعتمد التشخيص المخبري بشكل أساسي على الاختبار المصلي وقلّما يلجأ إلى عزل الجراثيم (إلا في حالات خاصة ونادرة).

والسبب في ذلك :

1. أخذ عينات الدم من أجل الزرع الجرثومي غالباً ما تكون سلبية إلا إذا أخذت عينات الدم في الأيام الأولى من الإصابة.
2. لا بد من التقيد وبشكل مطلق بالظروف الخاصة التي تزرع فيها الجراثيم (الأوساط الخاصة، 10% ثاني أكسيد الكربون)
3. قد تفيد زراعة الخزع أو الرشف بالإبرة الرفيعة من نقي العظام أو الطحال أو الكبد في الزرع في الحالات المزمنة.

إلا أن الاختبارات المصلية لها نفس الدلالات المخبرية وربما تفوق زرع الدم أو الخزع من حيث المردود.

الجراثيم والتفاعلات المناعية في الجسم:

توعز فوعة Virulence هذه الجراثيم لمقدرتها على العيش والتكاثر داخل الخلايا، ومقدرتها على إحداث الحبيبومات granulomas. تظهر الراصات في الدم agglutinines في خلال الأسبوع الثاني من الخمج ـــ إلا إذا كان المريض قد لقح مسبقاً ضد البروسليه، أو أنه أصيب بها في الماضي ـــ وتصل إلى ذروة الارتفاع ما بين الأسبوع الثالث والسادس، والأضداد تتكون من الأنماط الثلاثة IgM IgA IgG. في البداية تظهر الراصة من النمط IgM ولكن بعد فترة تبدأ الراصات IgG في الظهور، وتبقى في الدم فترة أطول من الراصات IgM.

اختبارات التراص ومدلولاتها:

أنتجت شركات كثيرة محاليل تحتوي على المستضدات من معلقات عيارية من جراثيم البروسيله المجهضة أو البروسيله المالطية. تستعمل هذه المستضدات للكشف عن الأضداد (الراصات) في مصل المريض المشتبه بإصابته.

تستعمل طريقة التراص على الشريحة، أو التراص في الأنابيب، ورغم أن جميع المدارس متفقة على أن طريقة الأنابيب هي المثلى، وتشجب بشدة طريقة الشريحة، إلا أن ما يجري في الحقيقة في جميع البلاد التي يستوطن فيها داء البروسيلات هو اختبار الشريحة، أولاً لسهولته، وسرعة أدائه، وقلة التكلفة، ويمكن الاستفادة من نتائج اختبار الشريحة إذا أجري بشكل جيد، وروعيت فيه بعض الإحتياطات الخاصة، والتي ذكرت سابقاً في شرح الراصات الحمية.

دلالات نتائج اختبارات تراص البروسيله:

1. لا يجب أن تؤخذ نتائج المصليات بالنسبة لداء البروسيله بمعزل عن الموجودات السريرية.
2. حين يكون التراص 160/1 أو أعلى يكون أكثر ترجيحاً للتشخيص، ولكن على أية حال يجب إعادة العيار بعد أسبوع، فإذا كانت الإصابة حديثة، فسيرتفع العيار حتماً وبفارق 3-4 تخفيفات على الأقل.
3. إذا كانت الموجودات السريرية توجه نحو إصابة حديثة للمرض، وكان الاختبار على المصل مباشرة سلبياً أو بعيارات منخفضة، فيجب إجراء الاختبار على تخفيف 640/1 أو أكثر حتى نتجنب ظاهرة البروزون Prozone.
4. بعد إتمام العلاج تظل العيارات ــ في بعض الناس ــ مرتفعة 320/1 أو أحياناً أكثر، وتختلف مدة بقائها من فرد لآخر، من 3 شهور لأكثر من سنة. ولكن تكون هذه العيارات ثابتة (أي لا يحدث ارتفاع فيها) كما أنها تكون على حساب IgG ولكن تكون العيارات منخفضة في معظم الحالات، بعد العلاج بثلاثة شهور إلى أقل من 160/1.
5. تحدث إيجابية للتفاعلات المصلية بعيارات منخفضة (80/1 أو على الأكثر 160/1) في مريض أصيب سابقاً بالبروسيله وشفي منها، إذا أصيب بأي خمج آخر أو ارتفاع حرارة لأي سبب، وذلك نتيجة التفاعل الإدكاري anamnestic reaction. وينخفض العيار بعد زوال الحرارة أو الخمج إلى المستوى السوي.
6. في داء البروسيله المزمن يكون التشخيص عن طريق المصليات صعباً في العادة، حيث لا تكون العيارات مرتفعة، وغالباً ما توجد أضداد حاصرة blocking antibodies مما يجعل الاختبارات المصلية صعبة،وقد يستلزم الأمر إجراء اختبارات مضادات الغلوبلينات الإنسانية antihuman globulins.

الخمج باللولبيات Treponema infections

قبل التحدث عن التشخيص المصلي للإصابة باللولبيات يجب التقديم لهذا الموضوع حيث أن الخمج باللولبيات أخذ أهمية كبيرة جداً في الماضي نظراً للانتشار الواسع جداً في كل أنحاء العالم. وكان التشخيص المصلي لهذه الإصابات يمثل الجزء الأكبر من علم المصليات في السابق.

نبذة عن الجراثيم اللولبية:

اللولبية الشاحبة المسؤولة عن الداء الإفرنجي -وهي عضو من رتبة order الملتويات Spirochaetaceae ومن عائلة اللولبيات Treponemataceae. هذه العائلة تضم ثلاثة أجناس Genera هي :

آ- البوريلية Borrelia.

ب- اللولبيات Treponema.

ج- البريمية Leptospira.

من ناحية اللولبيات وهذا ما سنتحدث عنه في هذا الفصل ــ فتقسم إلى عدة أنواع، أهمها ثلاثة :

آ- اللولبية الشاحبة T: pallidum وتسبب مرض الإفرنجي Syphilis و هو منتشر في جميع أنحاء العالم.

ب- اللولبية الشاحبة البورتينية T P pertenue وتسبب الداء العليقي Yaws وتكثر رؤيته في المناطق الحارة الإستوائية.

ج- اللولبُية الشاحبة الكاراتيوم T P carateum وتسبب مرض البنتا Pinta وينتشر في وسط جنوب أمريكا.

اللولبية الشاحبة ومرض الإفرنجي:

جراثيم اللولبية عبارة عن خيط رفيع على شكل ملف (لولب) طوله حوالي 15 ميكرون وبه 8-14 لفة، وهي جراثيم حساسة، تتلف بالعديد من المواد الكيميائية والفيزيائية، لا يمكن صباغتها بملون غرام Gram stain، ولا تنمو على المستنبتات الصنعية، ويمكن

تكاثرها في خصية الأرنب، وهي الطريقة التي يصنع منها المعلقات Suspension للاختبارات المخبرية.

طريقة العدوى عن طريق الممارسة الجنسية، حيث تدخل الجرثومة من السحجات في الجلد أو حتى تخترق الأغشية المخاطية حيث يحملها الدم إلى جميع أعضاء الجسم، ويمر المرض بثلاثة مراحل:

1. **المرحلة الأولية**: يظهر قرح chancre في مكان الدخول في حدود 10 أيام إلى ثلاثة شهور ويبقى 1-5 أسابيع، وغالباً ما يتوضع على الأعضاء التناسلية أو الفم أو المستقيم، وقد يظهر على الأصابع.بعد أسبوع ــ 3 أسابيع من ظهور القرح تبدأ الاختبارات المصلية تكون إيجابية.
2. **المرحلة الثانوية**: تبدأ هذه المرحلة بعد 6-12 أسبوع من ظهور القرح، وفي بعض الأحيان تظهر حتى قبل اختفاء القرح، وتتظاهر بشكل طفح معمم على الجلد وربما أيضاً على الأغشية المخاطية – ويكون هذا الطفح غالباً غنياً باللولبيات.
3. **المرحلة الثالثة**: تظهر عادة بعد عدة سنوات (3-10 سنوات) وتتميز بآفات التهابية مزمنة تعرف gammata والتي تتوضع في الجهاز الدوراني القلبي، والجهاز العصبي، والجلد والعظام، وكثير من الأحشاء الداخلية.

المناعيات في الداء الإفرنجي:

حينما تدخل اللولبيات الجسم تحرض استجابة مناعية خلطية وخلوية.

من ناحية المناعة الخلطية، يتكون أضداد نوعية Specific للولبيات الشاحبة، وكذلك تظهر أضداد غير نوعية Non specific يمكن تفاعلها مع المستضدات البروتينية لكل عائلة الملتويات spirochetes. تكون غالبية هذه الأضداد في المرحلة الأولية وبدايات المرحلة الثانوية من النمط IgM، ولكن بعد ذلك تغلب الأضداد من النمط IgG.

تصل الإستجابة المناعية الى ذروتها في حدود ثلاثة شهور بعد الإصابة، أما المناعة المتواسطة بالخلايا فتمثلها تكوين معقدات مناعية، واستجابة التهابية.

التشخيص المخبري للداء الإفرنجي:

1. يعتمد التشخيص المخبري على المصليات في أغلب الأحيان، إلا أن المريض الذي يأتي في المرحلة الأولية (وجود القرح chancer) يمكن أخذ لطاخة من النضحات exudates، ورؤيتها في الساحة المظلمة مجهرياً dark ground illumination حيث يمكن مشاهدة هذه اللولبيات، ويمكن أخذ رشافة من العقد اللمفاوية الناحية كذلك.

2. التشخيص المصلي: يوجد ثلاث أنواع من الأضداد في مصل مرضى الإفرنجي:

آ- **رواجن Reagin**: وهي أضداد غير نوعية وليست أضداد اللولبية الشاحبة، ولكنها أضداد للشحوم النسيجية للسوي، وتوجد بشكل طبيعي في المصل ولكن بكميات غير كافية لإعطاء إيجابية للاختبارات التي نستعملها، ولكن بعد الإصابة باللولبيات تزداد هذه الرواجن، وتعطي إيجابية واضحة.

لقد أثبتت التجارب أن هناك نوعان من الرواجن، أحدهما ذو وزن جزيئي مرتفع وهذا غالباً ما يعطي إيجابية في تجارب الترسيب precipitation ومن أمثلتها اختبارات VDRL، اختبارات الراصة السريع Rapid Plasma Reagin (RPR)، وتعديلات كثيرة جداً لهذه التجارب. والنوع الثاني ذو وزن جزيئي أقل وهذا ما يعطي إيجابية في اختبارات تثبيت المتممة مثل اختبار وازرمان.

ب- أضداد تتفاعل مع مستضدات مشتركة مع رتبة الملتويات : وأهمها أضداد تتفاعل مع مستضدات نوع غير ممرض من اللولبيات يطلق عليه (فصيلة رايتر Reiter's strain).

ج- أضداد تتفاعل مباشرة مع مستضدات اللولبيات الشاحبة الممرضة (فصيلة نيكول Nichol's strain).

وبالتالي يمكن تقسيم الكشف بالمصليات عن الإصابة بالداء الإفرنجي إلى ثلاث مجاميع :

1. اختبارات تقصي (ليست نوعية) وتشمل اختبارات الترسيب والتندف - واختبار تثبيت المتممة وفيها نكشف عن الرواجن.

2. اختبارات أكثر نوعية لأنها تكشف عن الأضداد المشتركة للملتويات (اختبار رايتر).

3. اختبارات نوعية، وفيها نكشف عن أضداد نوعية للولبيات الشاحبة نفسها وتشمل مجموعة كبيرة أهمها اختبار تثبيت اللولبيات (TPI)، تثبيت الأضداد التألقي للولبيات FIA...الخ

أولا. اختبارات الترسيب أو التندف Flocculation tests:

يعتمد مبدأ جميع هذه التجارب على أن وضع مصل المريض على مستضد مناسب لكل نوع من الاختبارات يحدث تندفاً أو ترسيباً يمكن مشاهدته بالعين المجردة أو تحت المجهر. تشمل هذه الاختبارات أنواعاً عديدة جداً ولكن أشهرها استعمالاً.

آ– اختبار تندف VDRL (Venercal Disease Research Laboratory flocculation test) هنا الاختبار سهل العمل وسريع ويمكن استعماله كاختبار للتقصي screening على عينات كثيرة من المصول كما في بنوك الدم مثلاً، ويستعمل في هذا الاختبار المستضد المكون من كرديوليبين cardiolipin والليستين lecithin والكولسترول.

ب– اختبار الراجنة البلازمية السريع (RPR): Rapid Plasma reagin أنتجت كثير من الشركات اختباراً سريعاً على هيئة كرت card موضوع عليه عدة دوائر (كل دائرة لاختبار) وموجود في المجموعة زجاجة تحتوي على المستضد (كارديوليبين) يوضع 0 ميكرون من المصل+50 ميكرون من المستضد ثم توضع على هزازة لمدة 8 دقائق وتقرأ النتائج.

دلالات اختبارات الترسيب أو التندف:

1. تبدي هذه الاختبارات إيجابية بعد 3-2 أسابيع من ظهور القرح وتزداد الايجابية مع مرور الوقت حتى تصل إلى الذروة في الأسبوع السادس.
2. تكون هذه الاختبارات إيجابية في جميع الأمراض التي تحدث باللولبيات (الافرنجي والبجل،الداء العليقي yaws والبنتا).
3. هناك إيجابية كاذبة في كثير من الحالات غير الإفرنجي (حيوية كاذبة) مثل الإصابة بالملاريا، والجذام، وكثرة الوحيدات الخمجي والحصبة، وكذلك كثير من أمراض الغراء مثل الذأب الحمامي المجموعي SLE، التهاب الشرايين العقد...الخ.

4. سلبية الاختبار في المرحلة الأولية أو الثانوية، دليل كافٍ على عدم الإصابة بالافرنجي، ولكن السلبية في نهاية مرحلة الكمون أو المرحلة الثالثية لا تنفي الإصابة بالمرض.

5. علاقة العلاج مع نتائج هذه الاختبارات تختلف حسب وقت العلاج:

آ- إذا بدأ العلاج قبل ظهور القرح وقبل تكون الرواجن، تكون الاختبارات سلبية.

ب- إذا بدأ العلاج بعد ظهور الرواجن مباشرة، تنقلب الإيجابية بعد حوالي 6 شهور إلى اختبارات سلبية.

ج- في المرحلة الثانوية، إذا تم العلاج بشكل جيد، تنقلب الإيجابية إلى سلبية في حوالي 12-18 شهر. ولكن 10% من المرضى يظل مصلهم إيجابي مدى العمر.

د- في المرحلة الثالثية، يختلف تأثير العلاج على نتائج الاختبارات، ولكن غالباً تظل إيجابية إذا بدأ العلاج بعد عشر سنوات من الإصابة.

ثانيا، اختبار تثبيت المتممة(او اختبار وازرمان)

ذكر أن هذا الاختبار أكثر حساسية من اختبارات الترسيب إلا أنه في معظم اختبارت تثبيت المتممة، توجد صعوبة كبيرة في خطوات الإجراء، ولابد من الالتزام بشروط التجربة بشكل مطلق، وإلا كانت النتائج غير موثوق بها، وفي الوقت الحاضر لا يجري اختبار وازرمان إلا في مخابر مرجعية فقطReference labs

مبادئ إجراء الاختبار:

1. يوضع مصل المريض في حمام عند 56 °م لمدة 30 دقيقة لتخريب عناصر المتممة في هذا المصل.

2. المستضد المستعمل في هذه التجربة هو خلاصة كحولية alcoholic extract للعضلة القلبية للثور.

3. المجموعة الكاشفة:خلايا الخروف المحسسة sensitized (SRBC).

4. مصل يحتوي على عناصر المتممة (يحضر طازجاً من سحب دم من قلب الخنزير في المسلخ)

	الأنبوب الشاهد	أنبوب التجربة
مصل المريض	200 ميكرون	200 ميكرون
محلول ملح 0.85٪	1.8 مل	800 ميكرون
محلول المتممة	–	1 مل
محلول المستضد	1مل	1 مل
يوضع الأنبوبان في حمام مائي عند 37م لمدة ساعة ثم تضاف المجموعة الكاشفة		
المجموعة الكاشفة	1 مل	1 مل

تحضن الأنابيب ويعاد وضعها في الحمام لمدة 30 دقيقة

كيف تقرأ النتيجة:

1. إذا حدث انحلال في الأنبوبين النتيجة سلبية.
2. لا انحلال في أنبوب التجربة وانحلال كامل في أنبوب الشاهد النتيجة إيجابية.
3. انحلال جزئي في أنبوب التجربة وانحلال كامل في أنبوب الشاهد النتيجة إيجابية.

كان ذلك وصفاً مختصراً لمبدأ وطريقة القياس لتجربة وازرمان،ولكن الطريقة نفسها تحتاج إلى خطوات تفصيلية كثيرة ليس لها مجال في هذا الكتاب العام.

إن اختبار وازرمان ــ مثله كباقي اختبارات الترسيب والتندف ــ ليس نوعياً ويستعمل فقط في التقصي screening وفي حالة إيجابية الاختبار على أحد المصول يجب التأكد بإجراء أحد الاختبارات النوعية.

الاختبارات النوعية لكشف الإصابة باللولبيات الشاحبة:

يوجد أيضاً عشرات الاختبارات الموصوفة والتي تعتبر نوعية إلى حد كبير للإصابة باللولبيات ولكن كثرة الاختبارات سواء النوعية أو غير النوعية ما هو إلا دلالة على عدم وجود اختبار مثالي أو موثوق كل الثقة، وكثرة الاختبارات وتنوعها ما هي إلا محاولات لتجنب بعض المشاكل سواء تقنية أومن ناحية الحساسية والنوعية، أو أحياناً التكلفة المادية.

سيذكر هنا مبدأ طريقتين فقط وذلك لأنهما الأكثر شيوعاً واستعمالاً في المخابر المتخصصة، ولكن باقي الطرق ما هي إلا استعمال أحد مبادىء المناعة التي تستغل اتحاد الأضداد النوعية في مصل المريض المصاب مع مستضدات اللولبيات الشاحبة.

1. اختبار تثبيت اللولبيات الشاحبة (TPI)

هذا الاختبار مكلف جداً ولا يجري إلا في المخابر الوطنية المتخصصة. مبدأ هذا الاختبار هو حضن معلق عياري من اللولبيات الشاحبة الحية ــ يحصل عليها من فصيلة اللولبيات المزروعة في خصية الأرنب (فصيلة نيكولز Nichols strain)، على مصل المريض وإضافة محلول من المتممة وتحت ظروف خاصة جداً. ثم يشاهد نسبة اللولبيات التي فقدت الحركة تحت المجهر في الساحة المظلمة. يستخرج العيار من نسبة المصل المخفف الذي يستطيع أن يثبت 50% على الأقل من اللولبيات ويمنعها من الحركة.

2. اختبار امتصاص الأضداد التألقي للولبيات (FIA- ABS)

هذا الاختبار نوعي جداً وحساس جداً لأضداد اللولبيات الشاحبة. ومبدأ هذا الاختبار أن الأضداد النوعية للولبيات الشاحبة إذا أضيفت إلى معلق من اللولبيات (فصيلة نيكولز Nichols strain) فإن هذه الأضداد تتحد مع المستضدات النوعية لها، وحتى يكشف عن هذا المعقد يضاف مصل مضاد للغلوبلينات المناعية الإنسانية antihuman globulin الموسومة بمادة تألقية Fluorescein -Labelled والذي يتحد بالمعلق السابق، ويمكن بعد ذلك مشاهدته بالميكروسكوب ذو الساحة المظلمة التألقي Dark-field fluorescent microscope.

3. التراص الدموي الصغرى للولبيات الشاحبة (MHA-TP)

هذا استقصاء نوعي وحساس مثل الاختبار السابق. في هذا الاختبار، تغلف الكريات الحمراء للخروف بمستضدات اللولبيات غير الممرضة (فصيلة نيكولز)، فإذا أضيف مصل المريض المحتوي على أضداد اللولبيات اتحدت مع الخلايا، وأدت إلى تراصها.

أظهرت التجارب على هذا الاختبار أنه مماثل لحساسية FTA-ABC إلا في المرحلة الأولية من الإفرنجي فهو أقل حساسية، بجانب ذلك فقد أمكن في الوقت الحاضر إجراء هذه التجربة على أجهزة آلية، وبالتالي فهو أسهل وأسرع في طريقة عمله، كما يعطي مقداراً كمياً للإيجابية.

لقد أمكن في الوقت الحاضر استعمال طريقة المقايسة المناعية الأنظيمية (Elisa) لتقدير وكشف الأضداد النوعية للولبيات الشاحبة.

والجدول التالي يبين أهم خواص الاختبارات المصلية للداء الإفرنجي

المرحلة المرضية	ظهور الأعراض بعد وقت الإصابة الخمجية	مدة بقاء المرحلة	الموجودات السريرية	درجةالحساسية٪ MHA-TP	FTA-ABS	VDRLأوRRR
الأولية	Mean21 (10- 90 days)	2-12W	الطفح chancre	50 - 60	91	72
الثانوية	6W-6M	1-3 M	طفح، ورام لقمي condylomata، ضخامة عقدية لطخات على الأغشية المخاطية، حمى	100	100	100
فترة الكمون المتأخرة	أكثر من سنة	يمكن أن يستمر إلى نهاية العمر إلا إذا ظهرت أعراض المرحلة الثالثية	صامتة سريرياً	98	97	73
المرحلة الثالثية	بعد سنة إلى أن يموت الفرد	حتى نهاية العمر	خرفdementia التابس الظهريtabes dorsalis أم دم أبهرية، غاماتا gammata	98	99	77

التوصيات العامة للفحوص المصلية للداء الافرنجي:

من الشرح السابق يمكن الاستنتاج أن الاختبارات المصلية للإفرنجي عديدة جداً ومتنوعة، وهذا يدل على عدم وجود اختبار مثالي لهذا المرض ـــ وبشكل عام يمكن وضع التوصيات التالية للحصول على أفضل نتيجة وأكثرها وثوقاً.

1. جميع الاختبارات المستعملة لا تكشف بشكل نوعي عن الداء الافرنجي،ولكن أكثرها نوعية FTA-ABC يكشف عن كل الأمراض التي تحدث باللولبيات (الإفرنجي،البجل،البنتا والداء العليقي). والسريريات هي التي يمكن أن تفرق بينها.
2. الاختبارات غير النوعية (اختبارات الترسيب ووازرمان)، هي اختبارات تقصٍ فقط، وفي حالة الإيجابية، يجب التأكيد بأحد الاختبارات النوعية.
3. في الاختبارات النوعية توجد أسباب كثيرة لحدوث الإيجابية الكاذبة، وأسباب أقل لحدوث السلبية الكاذبة.
4. في جميع الاختبارات المصلية يجب عمل اختبارات مراقبة (مصل مراقبة إيجابي وآخر سلبي) ـــ في أثناء إجراء التجارب على مصول المرضى.
5. يجب ترك الاختبارات النوعية (FTA-ABS,TPI) لمخابر مركزية فقط أو حتى مخابر وطنية مرجعية reference national labs كما في جميع البلاد المتطورة لصعوبة إجراء هذه الاختبارات،واحتياجها لظروف مراقبة خاصة جداً ومحددة جداً.

د . داء لايم Lyme disease

هذا المرض لا نسمع به في مناطقنا،ربما لعدم انتشار القراد الذي ينقله،أو ربما لعدم الاهتمام بالكشف عنه،أو وجود حالات لا تشخص وبالتالي تعالج على أنها أمراض أخرى، أو لعدم وجود الإمكانات المختبرية لإثبات التشخيص وأياً كان السبب، فالاهتمام أصبح متزايداً جداً بهذا المرض في أوربا وأمريكا منذ أن وصفت هذه الحالات، وبدأت الأعداد المشخصة منه في تزايد وخاصة في الولايات المتحدة، بحيث أصبح المرض الأول الذي ينتقل عن طريق القراد Ticks. وقد يكون مناسباً أن نذكر نبذة عن هذا المرض،خاصة وأن أسئلة الامتحانات الأجنبية لا تخلو من سؤال عنه. سبب التسمية هو أن الحالات الأربعة الأولى التي وصفت، كانت في أربعة أولاد في بلدة تدعى لايم في

ولايتي كونيكتيكات في أمريكا lyme.connecticut سنة 1975 وظل العدد المشخص يتزايد حيث وصل إلى حوالي 8000 حالة مبلغ عنها في سنة 1990، وجاءت البلاغات من جميع ولايات أمريكا في سنة 1991.

لقد أمكن التعرف على الجراثيم الممرضة سنة 1983 ووجد أنها من نوع البوريلية وأطلق عليها اسم العالم المكتشف بورجدورفير borrelia Burgdorferi، وتنتقل عن طريق أنواع معينة من القراد ixodes ticks وتوجد أجناس مختلفة genus كل جنس مسؤول عن نقل المرض في منطقة جغرافية مختلفة.

تنتقل العدوى عن طريق القراد، وهي حشرات صغيرة الحجم (مثل رأس الدبوس) ومن أجل ذلك أحياناً لا يلاحظ وجودها على الجلد، ولابد من بقاء القراد أكثر من 24 ساعة على الجلد حتى تتم العدوى. تدخل البوريلية إلى الدم، وتنقل إلى جميع أنسجة الجسم خاصة الجهاز العصبي، والقلب والمفاصل. وتمر بثلاث مراحل متداخلة، ومتباينة المظاهر مثل الافرنجي (ومن أجل ذلك سمي المقلد الأعظم great imitator).

المرحلة الأولى:

أهم مظهر فيها هو الآفة الجلدية مكان عضة القراد،وتسمى الحمامى الهاجرة المزمنة erythema chronicum migrans (ECM)، وهو طفح دائري شديد الاحمرار يتسع قطره تدريجياً ليصل إلى عدة سنتيمترات،ويظل عدة أسابيع،في هذه المرحلة الحادة توجد أعراض عامة مثل الحمى والتعب والصداع والنفضات chills، وآلام عامة.

المرحلة الثانية:

تحدث هذه المرحلة بعد فترة قد تطول من عدة أسابيع إلى عدة أشهر بعد المرحلة الأولى،وفيها تبدأ الجراثيم في إحداث المشاكل الجهازية مثل التهاب السحايا،اعتلال أعصاب قحفية، اعتلال أعصاب جذريةradiculo-neuropathy، بعض الاضطرابات القلبية...الخ.

المرحلة الثالثة:

تحدث مظاهر هذه المرحلة بعد عدة سنوات (3-7)، وأهم مظاهرها الإصابات المفصلية،وتتطور الإصابات العصبية بحيث يحدث الخرف dementia والشلول paresis.

الاستجابة المناعية لدخول البوريلية للجسم:

1. تتكون أضداد للبوريلية بورجدورفيري، وتظهر في المصل بعد 2-4 أسابيع من ظهور الأعراض.
2. ترتفع IgM أولاً وسرعان ما يتبعها ارتفاع IgG أيضاً.
3. تبقى هذه الأضداد في المصل لعدة سنوات وخاصة IgG حيث توجد في المرحلة الثالثة.

الاختبارات المصلية ودلالاتها:

أنتجت بعض الشركات مجموعات تستعمل المقايسة المناعية الأنظيمية،لقياس الأضداد في المصل وCSF من النوعين IgM،IgG. كما توجد اختبارات سريعة للتقصي screening مثل اختبار تراص اللاتكس.

ويجب أخذ الملاحظات التالية في الاعتبار عند أخذ الدلالات من هذه النتائج المصلية:

1. قد تكون الاختبارات سلبية في أول المرض، لأن الأضداد تتأخر ظهورها (2-4 أسابيع بعد ظهور الأعراض)، ثم تبدأ بالظهور ببطء، ومن أجل ذلك عند الشك بالمرض يجب إعادة الاختبار بعد عدة أسابيع.
2. هناك تفاعل تصالبي من أضداد البوريلية وبين أضداد الريكتسية،والملتويات الشاحبة وأحياناً حمة ابشتين بار مما قد يؤدي إلى إيجابيات وسلبيات كاذبة.

هـ . مصليات أمراض الريكتسية Serology of Rickettsiae

الريكتسية هي عضيات صغيرة تقع بين الحمات Viruses والجراثيم. لا يمكن استنباتها من المستنبتات المخبرية، وتنتقل هذه الريكتسيات عن طريق الحشرات مسببة مجموعة من الأمراض تسمى داء الريكتسيات، وتختلف هذه الأمراض حسب نوع الريكتسية، والناقل الحشري Vector والتوزيع الجغرافي...الخ.

إن هذه الأمراض ليست شائعة في مناطقنا، رغم حدوثها بشكل إفرادي sporadic، ولكن تقع أهميتها أولا بالنسبة للمناطق المتوطنة فيها endemic areas،كما لها أهمية في معظم الامتحانات وخاصة الأجنبية.

تشخيص امراض الريكتسيات:

رغم وصف العديد من الوسائل التي يمكن عزل العضيات organisms أثناء المرحلة الحادة من دم المريض،وحقنه في حيوانات التجارب،إلا أن ذلك يحتاج إلى وقت وإمكانيات خاصة. ومن أجل ذلك تبقى الاختبارات المصلية هي الشائعة والسائدة في مثل هذه الحالات.

هناك نوعان من الاختبارت المصلية:

1. **الاختبارات المصلية النوعية** : تستعمل هذه الاختبارات مستضدات محضرة من الأنواع المختلفة للريكتسيات، وتستعمل إما اختبارات التراص المباشرة أو غير المباشرة، أو تستعمل اختبارات تثبيت المتممة وذلك بأخذ مصل المريض وإجراء هذه الإختبارات عليه.
2. **الاختبارات غير النوعية**: لقد وجد أن مستضدات ذراري مختلفة different strains من جراثيم المتقلبة Proteus مشابهة إلى حد كبير لمستضدات الريكتسيات وبالتالي استعملت هذه الخاصية في الاختبار المشهور فايل -فيلكس Weil felix reaction وهو اختبار تراص، حيث أن الأضداد اتجاه الريكتسيات الموجودة في مصل المريض ستؤدي إلى تراص هذه الأنواع المختلفة من معلق ذراري المتقلبات كما يوضحه الجدول التالي:

	مستضدات ذراري المتقلبة Antigens of Proteus strains		
نوع الخمج بالريكتسيات	OX-19	OX-2	OX-K
الحمى الجبلية البقعية Rocky mountain spotted fever	+ + + + أو +	+ أو + + + +	−
التيفوس المنقولة بالقمل Louse borne typhys (epidemic typhus)	+ + + +	+	−
التيفوس المنقولة بالبراغيث Flea borne typhus (murine)	+ + + +	+	−

	مستضدات ذراري المتقلبة Antigens of Proteus strains		
التيفوس الحاك Scrub typhus	–	–	+ + +
حمى كيو Q fever	–	–	–

ويجب ملاحظة النقاط التالية أثناء تقييم النتائج:

1. لا يجب إجراء هذه الاختبارات إذا كان المريض مصاباً بأخماج بجراثيم المتقلبة.
2. هناك تفاعلات تصالبية Cross reaction في اختبار فايل -فيلكس في المرضى المصابين بداء البريمات Leptospirosis والبوريلية Borrelia وأمراض الكبد المزمنة، وبالتالي تعطي نتائج إيجابية كاذبة.
3. المرضى الملقحون ضد الريكتسيات يظل المصل إيجابي لهذا الاختبار لمدة طويلة.

17

أهم اختبارات الكشف عن الأوالي والفطور

أ- داء المقوسات Toxoplasmosis

داء المقوسات مرض شائع الانتشار في جميع أنحاء العالم، وقد تصل نسبة العدوى إلى 90% في بعض المجتمعات، وسبب هذا المرض، طفيل صغير يدعى المقوسة القندية Toxoplasma gondii. القطة هي الثوي النهائي defentive host، والعدوى إلى الإنسان تأتي عن طريق أكل اللحوم الملوثة أو أكل أو شراب أي مواد ملوثة. ولكن يمثل انتقال الطفيل من الأم الحامل عبر المشيمة إلى الجنين أهم المتلازمات السريرية بالنسبة لهذا المرض وهو داء المقوسات الولادي congenital Toxoplasmosis.

داء المقوسات المكتسب سواء في الأطفال أو الكبار مرض بسيط، معظمه يمر دون أي أعراض أو علامات asymptomatic ولكن قد يتظاهر بحالة مشابهة لأعراض كثرة الوحيدات الخمجية، (حمى بسيطة، دعث، التهاب حلق، ضخامات عقدية)، وقد يستمر عدة أيام أو على الأغلب عدة أسابيع، ينتهي المرض فيها حتى دون علاج. وغالباً لا يوجد أي اختلاطات أو آثار وخيمة للمرض إلا في المثبطين مناعياً. وخاصة عند مرضى الإيدز، حيث يأخذ المرض شكلاً وخيماً، وخاصة الأذيات العصبية، والانتشار الواسع على أجهزة الجسم مما قد يسبب ذات الرئة أو التهاب العضلة القلبية،...الخ

أما داء المقوسات الولادي فهو التناذر السريري الهام، والذي من أجله وجه الاهتمام الشديد للوقاية من حدوثه لماله من آثار مدمرة للجنين، وعلى مستقبل الوليد فاكتساب الأم للخمج الحاد أثناء الحمل قد يؤدي إلى موت الجنين والإجهاض. أما إذا استمر الحمل

فقد يؤدي إلى حدوث تشوهات ولادية متعددة congenital malformation، وخاصة في الجهاز العصبي والعين، وقد يولد الطفل وهو سوي تماماً، ولكن تظهر الاختلاطات بعد فترة قد تطول إلى سنوات، مثل الاختلاطات العصبية أو العينية. من أجل ذلك أخذ هذا الموضوع أهمية قصوى. وتشمل استطبابات تشخيص الإصابة بالمقوسات الحالات التالية:

1. لمعرفة الاصابات القديمة والتي أدت إلى تمنيع (هذا له أهمية كبيرة حيث أن المرأة قبل الزواج أو قبل الحمل إذا كانت ممنعة، فغالباً لا خوف على الجنين من حدوث داء المقوسات الولادية).
2. لمعرفة الاصابة الحديثة، وخاصة في بداية الحمل، فيمكن علاج الأم في تلك الفترة، وغالباً ما يجنب ذلك حدوث اختلاط في الحمل أو الجنين.
3. معرفة اكتساب المرض في حديثي الولادة، وبالتالي علاجه.
4. لإثبات التشخيص في مجموع التشاخيص التفريقية للأعراض والعلامات غير الوصفية لهذا المرض، ومعالجتها
5. قد يكون ضمن الاختبارات التي تطلب كاستقصاء للإجهاض.

استجابة الجسم المناعية لدخول طفيليات المقوسة:

1. رد فعل الجسم سريع لدخول المقوسة القندية حيث تظهر الأضداد من نمط IgMبعد أسبوع واحد من العدوى، وترتفع تدريجياً لتصل إلى الذروة في حدود شهر، وتختفي في حدود 2-3 أشهر.
2. تظهر في نفس الوقت (أو متأخرة قليلاً) الأضداد من نمطIgG، ولكن تختلف عن أضداد IgM أنها تنخفض ببطء شديد، وقد تظل موجودة في المصل لسنوات طويلة أو مدى الحياة كلها.

الاختبارات المصلية للكشف عن داء المقوسات ودلالات النتائج:

توجد اختبارات مصلية كثيرة للداء منها:

1. اختبارات التراص الدموي غير المباشرة (IHA)
2. اختبارات تراص اللاتكس غير المباشرة (ILA)

ويمكن تقدير عيار .IgM IgG بعمل الاختبار قبل وبعد إضافة الميركابتوإيتانولامين.

3. استخدام الأضداد التألقية غير المباشر Indirect fluorescent antibody (IFA).
4. المقايسات المناعية الأنظيمية لكل من IgG IgM (Elisa)
5. اختبارات تثبيت المتممة (CFT).
6. استخدام صبغة سابين فيلد مان Sabin - feldman test.

لقد كان في السابق استخدام صبغة فيلد مان، وكذلك استخدام الأضداد التألقية هما الطريقتان المرجع Reference methods والتي تقارن بهما كل الطرق الأخرى المستعملة، ولكن في الوقت الحاضر قل استعمالها جداً في معظم المخابر واستبدلا بطرق التراص وهي الأسهل والأقل تكلفة أو طرق المقايسة المناعية الأنظيمية (وهي الأكثر حساسية ونوعية ولكن أيضاً الأكثر تكلفة).

دلالات نتائج الاختبارات المصلية في داء المقوسات:

1. اختبارات التراص تكشف عن الأضداد الكلية (IgM + IgG) وبالتالي لا تستطيع أن تكشف عن الإصابات الحديثة أو المزمنة (التمنيع)، إلا إذا:
   - آ- ارتفعت العيارات بشكل واضح بنفس طريقة المعايرة وفي نفس المخبر بفرق أسبوعين.
   - ب- إذا ثبطت أضداد IgM بواسطة إضافة ME وأعيد العيار وكان هناك فرق واضح بين القياس قبل وبعد الإضافة.
2. في السيدة الحامل لا يفيد قياس الأضداد الكلية بأي وسيلة، ولكن لا بد من معرفة IgM حتى تقرر أن الإصابة حديثة وأنها تحتاج إلى معالجة فعلاً.
3. في حديث الولادة، إذا شك أنه أخذ العدوى من أمه فلا يفيد قياس IgG لأنه يعبر المشيمة من الأم إلى الوليد، ولكن وجود IgM دليل على اكتساب العدوى ووجوب المعالجة.
4. في مرضى الإيدز لا تفيد الاختبارات المصلية كثيراً، لأن IgM غالباً لا يظهر في المصل وحتى IgG يكون بعيارات منخفضة غير واسمة.

ب . الداء العداري Hydatid disease

كثيراً ما يلجأ إلى المخبر لإجراء اختبارات مصلية لتشخيص أو تأكيد تشخيص الكيسات العدارية،وهي واسعة الإنتشار في حوض البحر الأبيض المتوسط، ومنها سوريا.

المشوكة الحبيبية Echinococcus دودة شريطية تصيب الكلاب والحيوانات اللاحمة الأخرى، ويطرح الثوي البويضات في البراز فتلوث الخضروات...الخ، فإذا أخذها الإنسان في طعامه، تحرر الجنين من البيوض، ثم يخترق المخاطية المعوية لينتشر عبر جدر الأوعية الدموية أو الأقنية اللمفية إلى أي عضو من أعضاء الجسم ولكن بشكل خاص الكبد والرئة. غالباً ما يتم التشخيص بالتصوير الشعاعي أو الأنواع الأخرى من التصوير، وتطلب الإختبارات المصلية كإجراء متمم للتشخيص.

الاختبارات المصلية في الداء العداري ودلالاتها:

توجد اختبارات مصلية كثيرة جداً لكشف أضداد المشوكة الحبيبية Echinococcus في المصل، أهمها :

1. اختبارات التراص الدموي غير المباشر (IHA).
2. اختبار تراص اللاتكس غير المباشر (ILA).
   وهذان الاختباران هما الأكثر استعمالاً في الممارسة العملية.
3. اختبار تثبيت المتممة....الخ.

دلالات النتائج:

1. كلما كان العيار مرتفعاً كان أكثر دلالة على ايجابية التشخيص.
2. يوجد تصالب مع أضداد الكيسة المذنبة cysticercaria.
3. الاستجابة المناعية للجسم للكيسات العدارية الموجودة في الكبد أكثر بكثير من الموجودة بالرئة.وبالتالي تكون العيارات أوضح في الإصابة الكبدية.
4. تحدث نسبة من السلبيات الكاذبة إذا كانت الكيسة ميتة، أو كبيرة جداً، أو متوضعة بالرئة.

5. تحدث نسبة من الإيجابيات الكاذبة في حالات تشمع الكبد، والذأب الحمامي..الخ.
6. يتوقع انخفاض عيارات الاختبار بعد حوالي السنة بعد العمل الجراحي، وبقاء العيار كما هو دليل على عدم الإستئصال الكامل للكيسات.

الباب الخامس

بعض الاختبارات المصلية العامة

18

بعض الاختبارات المصلية العامة

لقد وصفت منذ زمن بعيد بعض الاختبارات المصلية التي كان لها أهمية كبيرة في استقصاء وتتبع كثير من الحالات المرضية، والتي ليست بالضرورة مناعية، مثل الأمراض الرثوية والرثيانية، وأمراض النسيج الضام، والأمراض التنكسية... الخ. ومن هذه الاختبارات المصلية سنصف العامل الرثياني RF، والأنتي ستربتوليزين ASO، والبروتين المتفاعل CRP، وأخيراً سنعطي لمحة مختصرة عن أضداد النواة.

آ- العامل الرثياني Rheumatoid Factor (RF)

يوجد في دم المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني مجموعة من البروتينات الدوارة والتي يطلق عليها بشكل عام العامل الرثياني Rheumatoid Factor (RF) ومن المميزات التي يجب معرفتها عن هذه البروتينات RF ما يلي:

1. تتفاعل هذه البروتينات (RF) بشكل نوعي مع الجزء C (Fc portion) من جزئ IgG (وأيضاً IgA. IgM).
2. هذا الاتحاد يسبب تغيراً في جزيئات IgG مما يؤدي إلى تجمعات أو كداسات بين هذه الجزيئات aggregates of IgG وأحياناً بين IgG - IgM
3. تنشط هذه الكداسات سبيل المتممة الكلاسيكي classical pathway وتضخم مفعول السبيل البديل.alternative pathway
4. نتيجة تنشيط سبل المتممة تحدث الاستجابة الالتهابية.

5. قد يوجد العامل الرثياني (RF) في حالات أخرى غير التهاب المفاصل الرثياني مثل الأخماج المزمنة، التهاب الكبد الخمجي، أمراض الكبد المزمنة، الإفرنجي، السل، الجذام ولكن من الصفات الجديرة بالاهتمام أن إيجابية RF في الأخماج المزمنة تصبح سلبية بمعالجة هذه الأخماج، ولكنها تستمر مدى الحياة في التهاب المفاصل الرثياني.
6. يكون اختبار اللاتكس لـــ RF إيجابياً في حوالي 70-90% فقط من مرضى التهاب المفاصل الرثياني.
7. حوالي 30% من المصابين بالأدواء المغراوية Collagenosis لديهم إيجابية اختبار RF.
8. حوالي 20% من الأصحاء فوق 60 سنة يعطون إيجابية اختبار RF.

الطرق المستخدمة للكشف عن وقياس RF

توجد طرق كثيرة للكشف عن وقياس العامل الرثياني RF. ولكن تستعمل طريقتان بشكل واسع في الممارسة العامة، طريقة تراص اللاتكس، وهي كيفية qualitative أو شبه كمية Semi quantitative والطريقة الثانية هي طريقة ELISA وهي طريقة كمية، وأخيراً طريقة روز والر Rose waller.

أولاً. طريقة تراص اللاتكس

مبدأ هذه الطريقة أن بروتينات العامل الرثياني (RF) الموجود في المصل تتفاعل مع مستضد مستخلص من الغاما غلوبلين. هذا المستضد غَلّف حبيبات من مستحلب اللاتكس، فإذا وجد العامل الرثياني (RF) حصل تراص لحبيبات اللاتكس.

(الطريقة الكيفية) كيف يجرى الاختبار:

يوضع على شريحة زجاجية 50 ميكرون من مصل المريض، ويوضع عليها 50 ميكرون من محلول اللاتكس بعد مزجه برفق، يخلط الإثنان معاً مع التحريك المستمر للشريحة حتى يحدث مزج جيد لمدة دقيقتين. عدم حدوث التراص تعني السلبية في حين حدوث التراص يعني الإيجابية.

(الطريقة شبه الكمية)

تعد مجموعة من أنابيب الإختبار 12 X 75 ويحضر في الأنبوب الأول تخفيف مصل من 1/20 وذلك بوضع 1.9 من دارئ الغليسين الملحي + 0.1 مل من المصل. ثم يخفف الأنبوب الأول بشكل مضاعف double dilutions (40/1، 80/1، 160/1... الخ) ثم يجري الإختبار الكيفي على كل تخفيف، والنتيجة هي آخر تخفيف يعطي إيجابية مع حبيبات اللاتكس.

يعتبر الاختبار ايجابياً إذا حدث التراص عند تخفيف أعلى من 20/1، ومن المعروف أن مرضى التهاب المفاصل الرثياني قد يظهرون إيجابية بمستويات عالية جداً من التخفيف قد يصل إلى (50000/1).

ملاحظات على هذا الاختبار:

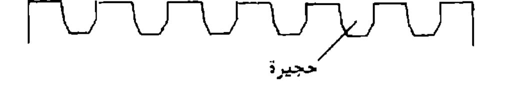
1. يمكن أن تحدث إيجابية كاذبة أحياناً إذا كان المصل شحمياً أو توجد به آثار انحلال دموي، أو مجرثماً بشكل كبير عن طريق التلوث.
2. لا يجوز الانتظار أكثر من دقيقتين حتى لا يجف المحلول وقد يعطي شكلاً مشابهاً للتراص.
3. قد تحدث إيجابية في أمراض أخرى غير التهاب المفاصل الرثياني (مثل التهاب الكبد، الإفرنجي، متلازمة شوغرن Sjogren's S، والذأب الحمامي).
4. يمكن أن تجرى جميع اختبارات التخفيف على الشريحة أوفي الأنابيب، والأخيرة أكثر دقة وحساسية.
5. إذا كانت عينة مصل المريض محتوية على عيار مرتفع من CRP فقد تعطي سلبية كاذبة ـــ قبل التخفيف ـــ ومن أجل ذلك إذا كانت العينة سلبية ينصح بعمل تخفيف 20/1 للمصل وإعادة التجربة فإذا كانت سلبية أعطت النتيجة بشئ من التأكيد.

ثانيا ، تعيين كمية RF بواسطة الاليزا

تستعمل في هذه الطريقة أطباق خاصة بها حجيرات wells، ومرتبط على جدار كل حجيرة IgG الإنساني. يوضع في كل حجيرة تخفيف من التخافيف المضاعفة للمصل

" منظر لطبق يحتوي على حجيرات "

plate containing wells



ثم توضع في محم عند 37°م لمدة زمنية معينة. في هذه الفترة يتحد العامل الريثاني RF مع IgG على جدار الحجيرة. تغسل الحجيرات للتخلص من المصل الباقي، بعد الغسل يضاف الكاشف، وهو عبارة عن أضداد لـــ IgM الإنساني المرتبط مع الفسفتاز القلوية antibodies to human IgM Lablled with ALK. phosphatase هذا الكاشف بإمكانه أن يتحد بشكل كمي مع RF المرتبط مع IgG على جدار الحجيرات. بعد فترة حضن جديدة تغسل الحجيرات للتخلص من الكاشف الزائد.

يضاف لجميع الحجيرات كمية ثابتة من محلول بارانيتروفينل فوسفات ويحضن عند 37°م لفترة زمنية ثم يقاس شدة اللون المتكونة من تفاعل الفستاز القلوية مع PNPP. تتم كل هذه الخطوات الآن آلياً، وقد جهزت عدة مجموعات لها نفس المبدأ وتختلف في التفاصيل (نوع الدارئ، نوع الكاشف، نوع الخميرة، نوع الركيزة التي تعمل عليها... الخ) تعطى نتائج هذه الطريقة بالواحدات الدولية / مل.

فوائد عيار RF في المصل:

1. قد يكون لها فائدة في التشخيص التفريقي بين التهاب المفاصل الرثياني والأنواع الأخرى من التهاب المفاصل غير الرثيانية.
2. قد يكون لها فائدة في معرفة مسار المرض والإنذار.

ثالثا، طريقة العكر والكدر Turbidemetric & Nephlometric

أصبحت هذه الطرق شائعة الآن بعد التوسع في استعمال أجهزة التحليل الآلية.

ومبدأ الطرق ــ كما شرح سابقاً ــ هو تفاعل بين RF وأضداد صنعت خصيصاً لها فعند إضافة المصل إلى محاليل هذه الأضداد، حدث الارتباط وتكون العكر أو الكدر الذي يمكن قياسه بأجهزة العكر أو الكدر.

رابعا، اختبار والر، روز Waller - Rose test

رغم أن هذا الاختبار أكثر نوعية للدلالة على وجود RF إلا أنه أصعب في تقنية إجرائه. تُصنع أضداداً للكريات الحمر للخروف في الأرنب، وتغلف هذه الكريات بهذه الأضداد.

بعد إزالة النشاط المصلي inactivated serum للمريض بدرجة حرارة 65ْم. يدلل تراص هذه الخلايا المحسسة Sensetised cells على وجود RF ويمكن حساب مقدار التخفيف المصلي الذي ينتهي عنده التراص.

ب- الأنتي ستربتوليزين Anti Streptolysin O (ASO)

تمهيد

إن الستربتوليزين O عبارة عن زيفان تنتجه جميع فصائل المكورات العقدية المقيحة Streptococcus pyogenes، وهو واحد من زيفانين يؤديان إلى تحطيم الخلايا Cytolysis أو انحلال الكريات. هذه الزيفانات هي الستربتوليزين O والستربتوليزين S.

يفرز الستربتوليزين O عند الخمج بالعقديات المقيحة ويمكن أن يؤدي إلى انحلال الكريات الحمراء والبيضاء. وحينما يفرز هذا الزيفان إلى الدم، يقوم الجسم بتكوين أضداد له تسمى أنتي ستربتوليزين O.

مميزات الزيفان Streptolysin O

1. بروتين ذو وزن جزيئي حوالي 70000.
2. سمي ستربتوليزين O لأنه غير ثابت في وجود الأكسجين، ويستطيع حل الكريات الحمراء والبيضاء فقط حينما يكون في شكله المختزل.

3. يعتبر SLO ساماً للعضلة القلبية إلى جانب تأثيره الحال للكريات الحمراء.
4. مكان اتحاده بالخلية هو جزئ الكولستيرول الموجود على الغشاء وبالتالي فهولا يؤثر على الخلايا التي لا تحتوي على كولستيرول في غشائها.
5. بعد اتحاده بالكولسيترول على الغشاء، يتم إبطال مفعوله.

اهمية ستربتوليزين O (ASO)

هذا الزيفان أوالبروتين عبارة عن مستضد يستطيع أن ينبه الجهاز المناعي في الجسم ليصنع أضداداً له تسمى انتي ستربتوليزين O (ASO). وبالتالي فالأفراد الذين تعرضوا للإصابة بالعقديات المقيحة streptococcus Pyogenes سيرتفع لديهم ASO في فترة النقاهة من المرض، وبالتالي فقياس هذه الأضداد بالمصل أصبحت وسيلة جيدة للكشف عن الإصابة بهذه العقديات، وخاصة في حالة الحمى الرثوية والتهاب الكبب والكلية الحاد acute glomerulonephritis.

أنواع الإختبارات المستعملة لقياس عيار ASO

تستعمل في الممارسة طريقتان:

1. طريقة استقصاء سريعة باستعمال اللاتكس.
2. طريقة عيارية.

اولا : طريقة اللاتكس

تستعمل هذه الطريقة فقط للتقصي Screening. ومبدأها أن حبيبات من اللاتكس مغلفة بالبروتين SLO إذا أضيف إليها مصل يحتوي على ASO بكمية كافية أدت إلى تراص حبيبات اللاتكس. معظم الشركات المنتجة لمثل هذه المجموعات وضعت حساسية لإيجابية المجموعة.

إحدى المجموعات (على سبيل المثال) تطلب تخفيف المصل 20 مرة (50 ميكرون مصل على 1 مل محلول ملح نظامي)، يضاف 50 ميكرون من هذا المحلول المخفف + 50 ميكرون من اللاتكس. إذا لم يحدث تراص كانت النتيجة سلبية، (أو بمعنى أدق كمية ASO أقل من 200 وحدة تود).

أما إذا حدث تراص فيعني ذلك أن عيار ASO في هذا المصل 200 وحدة تود أو أكثر، وحيث أن العيار ذو الدلالة المرضية هو أكثر من 200 وحدة تود، فتكون النتيجة إيجابية، وعند ذلك توجب معرفة العيار الحقيقي ولو بشكل شبه كمي، وباستعمال نفس المجموعة من الأنابيب كالترتيب الآتي لعمل التخفيفات التالية:

رقم الأنبوب	1	2	3	4	5	6
مصل (ميكرون)	50	50	50	50	50	50
محلول ملح نظامي (مل)	1.5	2	2.5	3	3.5	4
درجة التخفيف	30	40	50	60	70	80
مقدار وحدات تود	300	400	500	600	700	800

مقدار ASO في المصل التخفيف الأخير الذي حدث عنده التراص مضروباً في 10.

ثانيا: طريقة المعايرة بالمعادلة *Titration by neutralisation*

هذه الطريقة هي أكثر الطرق استعمالاً في الممارسة ويعتمد مبدأ الطريقة على أن الزيفان SLO يستطيع أن يحدث انحلالاً للكريات الحمراء. ولكن في حال وجود الأضداد ASO يحدث تعادل للزيفان SLO ولا يحدث انحلال للكريات الحمراء وعلى هذا المبدأ صنعت كثير من الشركات مجموعات تحتوي على:

1. محلول دارئ يخفف به المصل في تخفيفات متدرجة

(2500. 1250. 833. 625. 500. 333. 250. 125. 100. 50).

2. محلول من الزيفان.SLO

3. خلايا حمراء من دم زمرة O، وتغسل عدة مرات بمحلول ملح، ثم يصنع منها معلقاً في محلول الملح بتركيز 50%.

وخطوات التجربة: هو أن يوضع (1) مل من التخفيفات المختلفة للمصل مع مقدار ثابت من SLO (2/1 مل) ويحضن الخليط عند 37°م لمدة 15 دقيقة، في هذه الفترة يتم التعادل بين SLO المضاف مع ASO الموجود في المصل، وحتى يتم الكشف عن ذلك يضاف 2/1

مل من معلق الكريات الحمر 0.5 إلى كل أنبوب ثم يعاد حضن هذه الأنابيب 37°م لمدة 45 دقيقة.

قراءة النتيجة : **(راجع الجدول).**

1. ينظر إلى الأنبوبين الأخيرين ولا بد أن تظهر النتائج التالية لهما وإلا يكون هناك خطأ في أداء الإختبار وتعاد التجربة من الأول.
   - انبوب رقم 13 (لا يوجد انحلال على الإطلاق لعدم إضافة SLO).
   - انبوب رقم 14 (انحلال كامل لعدم وجود مصل، أي ASO)
2. ينظر إلى صف الأنابيب من 1-12
   - لا يوجد انحلال في الأنابيب 1-5
   - يوجد انحلال بسيط في الأنبوب 6.
   - الأنابيب من 6 حتى 12 انحلال كامل.

هذا يعني أن عيار ASO هو الأنبوب الخامس أي 166 وحدة تود.

ماذا تعني وحدة تود؟

تعرف وحدة تود بأنها هي أقل كمية من الزيفان SLO التي يمكن أن تُحِلّ hemolyse بشكل كامل 0.5 مل من معلق من الكريات الحمراء تركيزه 5%.

متى يُعتبر عيار ASO مرضياً؟ وكيف يُستغل هذا القياس وتستخرج دلالاته؟

- لقد وجد أن معظم الأصحاء لديهم عيار أقل من 125 وحدة تود ولكن يجب وضع النقاط التالية في الإعتبار عند تقييم دلالات هذا القياس:
- قد تتداخل بعض العوامل في إعطاء نتائج غير صحيحة (قيم أكثر من الحقيقة) إذا احتوى المصل على كمية مرتفعة من الشحوم، أو كان ملوثاً بالجراثيم.
- إن تتبع عيار ASO ضروري في حال ما إذا كان مرتفعاً وخاصة في حالات الحمى الرثوية والتهاب الكبب والكلية لمتابعة مسار المرض.

- ارتفاع عيار ASO بمقدار 30% عن الرقم السابق له دلالة معتبرة.
- في حالة الحمى الرثوية والتهاب الكبب والكلية، قد يرتفع عيار ASO بشكل كبير في فترة سابقة على ظهور الأعراض.
- في أثناء النوبة الحادة للحمى الرثوية قد يصل العيار إلى 1500 وحدة تود وقد يستمر مرتفعاً لمدة 6 شهور من بداية حدوث المرض.
- لا يتأثر عيار ASO بالأدوية مثل الأسبرين، والفنيل بيوتازون phenylbutazone ولكنها تنخفض باستعمال الكورتيزون والمضادات الحيوية.
- تزداد ASO في أمراض أخرى غير المحدثة بالعقديات المقيحة مثلTB، ذات الرئة بالمكورات الرئوية وفي السيلان.gonorrhea
- قد يقل عيار ASO في متلازمة النفروز.

ج- البروتين المتفاعل C Reactive protein (CRP)

تمهيد

يوجد هذا البروتين في مصل الإنسان بكمية ضئيلة جداً، اعتقد في السابق أنه عبارة عن ضد للبروتين السكري glycoprotein المكون لمحفظة Capsule المكورات الرئوية Pneumococci، ولكن أكدت كثير من الدراسات خطأ هذا الزعم.

أهمية CRP الحيوية

إن تفاصيل الدور الحيوي الذي يلعبه هذا البروتين لم تعرف بشكل تفصيلي. ولكن يمكن تعداد بعض المعلومات المهمة عن CRP:

- هذا البروتين غير نوعي للكشف عن مرض معين أو حالة سريرية خاصة.
- يرتفع هذا البروتين في المصل نتيجة العديد من الحالات الالتهابية والخمجية سواء جرثومية أو فيروسية، ونخر الأنسجة، وفي بعض الأورام.
- ينخفض مستواه بعد زوال الحالة التي أدت إلى ارتفاعه.

- يحدث الارتفاع بعد فترة زمنية بسيطة من الحدثية المحرضة (4-6 ساعات) وبالتالي فهو مؤشر باكر لمثل هذه الحدثيات.
- قد يصل الارتفاع إلى عدة مئات أضعاف المستوى السوي، وبالتالي له أهمية في تتبع سير المرض.
- له بعض صفات الغلوبلينات المناعية، فهو يساعد على بدء الترسيب، والتراص agglutination، والطهي opsonization، وتنشيط المتممة.
- يتخرب بالحرارة عند 75°م لمدة نصف ساعة.
- لا يعبر المشيمة.
- طرق اللاتكس العادية لا تكشف عنه إلا إذا كانت الكمية فوق 5 مغ/ل (المستوى السوي أقل من 5 مغ/ل).

استطبابات الكشف عن او قياس CRP

1. يعتبر هذا الاختبار أحد المؤشرات الباكرة جداً (قبل أي استقصاء من اختبارات بروتينات الطور الحاد acute phase proteines).
2. يعتبر الاختبار ــ وخاصة القياس الكمي ــ أحد الطرق الهامة لتتبع مسار بعض الأخماج وخاصة الفيروسية، الأمراض الرثوية، احتشاء العضلة القلبية وازدراع الأعضاء.

الطرق المستعملة للكشف او قياس CRP

جميع هذه الطرق المستعملة هي اختبارات مناعية، تعتمد على تفاعل CRP مع أضداد صنعت له في الماعز أو الخراف. بعض هذه الاختبارات واسعة الاستعمال في الممارسة الروتينية، وبعضها الآخر يستعمل في الأبحاث فقط.

1- طريقة تراص اللاتكس

هي أكثر الطرق استعمالاً في الممارسة (كيفي وشبه كمي) وتتكون من:

- حبيبات من اللاتكس مغلفة بأضداد CRP.
- محلول دارئ Buffer ملحي + غليسين.
- مصل ايجابي وآخر سلبي للاستعمال كشاهد Control.

وطريقة العمل بسيطة، حيث يوضع 50 ميكرون من مصل المريض على نقطة من محلول اللاتكس فإذا ظهر تراص دل على الإيجابية، وإذا لم يحدث دل على السلبية.

إيجابية الاختبار تدلل على أن المصل يحتوي على أكثر من 5-8 مغ/ل (المستوى الطبيعي أقل من 5 مغ/ل). وتسمى هذه حساسية المجموعة.

يمكن إجراء الاختبار بشكل شبه كمي (بتخفيف المصل بشكل مضاعف double dilution بالدارئ 2، 4، 8، 16... الخ) وإجراء التجربة مرة أخرى على هذا المصل المخفف، وضرب التخفيف النهائي الذي حدثت فيه الإيجابية في حساسية المجموعة، فإذا كان آخر تخفيف حدثت الإيجابية فيه هو 32 وكانت حساسية المجموعة المستعملة هي 8 مغ/ل فإن كمية CRP = 32 X 8= حوالي 256 مغ/ل.

2- طريقة العكر *Turbidimetric*

بعد الاستعمال الواسع للأجهزة الآلية، وحيث لم تعد قيمة السلبية والإيجابية ذات أهمية سريرية خاصة، بل الكمية الحقيقة لـــ CRP هي الهامة للدلالة على الوضع السريري وأهم من ذلك تتبع الحالة السريرية. فقد انتجت الكثير من الشركات مجموعات قياسية يمكن استعمالها على الأجهزة الآلية (ويمكن أيضاً استعمالها يدوياً).

مبدأ التفاعل مناعي، وهو تفاعل CRP المصل مع أضداد نوعية له، مكونة عكراً يمكن قياسه بأجهزة الطيف.

القيمة السوية: أقل من 5 مغ/ل.

طرق أخرى (لا تستعمل في الممارسة الروتينية)

- طريقة الانتشار المناعي.
- طرق الرحلان الكهربائي المناعي (صاروخ لوريل).
- طرق المقايسة المناعية الأنزيمية ELISA.
- طرق المقايسة المناعية الومضانية Immunofluorescence.
- طرق المقايسة المناعية الاشعاعية Rodioimmuno Assay.

والطريقة الأولى والثانية شبه كمية، وصعبة العمل ومكلفة. أما الطرق الثالثة والرابعة والخامسة فهي حساسة جداً، ولكن ليس لهذه الحساسية أهمية كبرى في الدلالات السريرية الروتينية بجانب التكلفة العالية. إلا أنه قد انتجت مجموعات حديثة لقياس المستويات المنخفضة جداً أطلق عليها (CRP شديد الحساسية). ويستخدم في الدلالة على الأنذار من أمراض الشرايين القلبية.

بعض فوائد قياس CRP

- رغم أننا أكدنا على أن هذا الاختبار غير نوعي، فهو يشابه تقريباً قياس ESR إلا أنه أحسن منه في كون زيادته تحدث أسرع مع تطور المرض، ونزول قيمته أيضاً أسرع حين الشفاء عن زيادة أو هبوط ESR.
- أكثر حساسية من سرعة التثفل.
- في التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid artheritis، يقال أن تتبع قياس CRP أكثر مصداقية في الدلالة على سير المرض عن ESR أو أي اختبارات أخرى أو حتى المظاهر السريرية.
- يساعد قياس CRP في التشخيص التفريقي لآلام العضلات الرثوية وخاصة إذا كانت ESR غير مرتفعة.

أضداد مكونات النواة Antinuclear Antibodies (ANA)

تعتبر أضداد مكونات النواة مجموعة من الأضداد غير المتجانسة من الأنماط .IgA. IgM IgG الموجهة لمكونات النواة (النواة ككل أو الدنا أو الهستونات أو البروتينات الأخرى الموجودة بالنواة)، تشمل هذه الغلوبلينات المناعية أضداداً ذاتية، ولكنها ليست نوعية ضد عضو خاص بالجسم أو حتى ضد نوع من الأجناس Species specific. لقد أخذت هذه الأنواع من أضداد مكونات النواة أهميتها في مجال استقصاءات الأمراض المنيعة للذات.

لقد قسمت أنواع الأضداد بشكل عام إلى:

1. أضداد موجهة للدنا DNA: وهذه الأضداد إما أن تكون

آ- ضد كامل الطاق المزدوج double stranded DNA (ds DNA) أو الدنا الخام native DNA.

ب- ضد الدنا المخرب denatured DNA أو الدنا وحيد الطاق Single stranded DNA

2. أضداد موجهة للهستونات Antibodies to histones:

الهستونات هي بروتينات موجودة في النواة، ولقد لوحظ أن هذه الأضداد تتكون نتيجة تعاطي بعض الأدوية مثل البروكيناميد والهيدرالازين، وقد تؤدي إلى مظاهر مشابهة للذأب الحمامي أو تثير حدوث نوبة إذا كان المرض موجوداً بالفعل.

3. أضداد موجهة لبروتينات أخرى في النواة غير الهستونات مثل بعض الأنظيمات.. الخ.

4. بعض الأضداد الموجهة لمستضدات موجودة في النويات Nucleoli.

لقد صنفت جداول كثيرة جداً، تبين أهمية الكشف عن هذه الأنواع المختلفة في الكشف عن كثير من أمراض المناعة الذاتية، والأمراض الرثيانية، والأمراض التنكسية، ولقد وجد تداخل وتصالب Crossing بين إيجابية هذه الأضداد في الكثير من هذه الأمراض. كما لم ينتشر استعمال هذه الإستقصاءات على المستوى الروتيني، بل مازالت تستخدم في مخابر الأبحاث والمخابر المتخصصة.

إلا أن أكثر هذه الاستقصاءات استعمالاً هي المجموعات التي تكشف عن الأضداد الموجهة للنواة بشكل عام (ANA) أو الأضداد الموجهة إلى ds DNA بشكل خاص.

تستعمل اختبارات الكشف عن (ANA) بشكل عام في التقصي Screening في مجال أمراض المناعة الذاتية، وداء الذأب الحمامي SLE، والتهاب الكبد المزمن الفعال Chronic active hepatitis.

حوالي 1% من مجموع السكان السويين قد يظهرون إيجابية لـــ ANA بعيارات منخفضة (قد تصل 1/80). في حين تكون الإيجابية بين 40-60% في مرضى التهاب المفاصل الرثياني، وحوالي 60-90% في حالات تصلب الجلد، وتكون نسبة الإيجابية حوالي 80%

في متلازمة شوغرن، والذأب القرصي discoid lupus، والتهاب الأوعية النخري. necrotising vasculitis وأخيراً قد تصل النسبة إلى 20%في التهاب الكبد المزمن الفعال. ويرتفع العيار لـــ ANA مع زيادة نشاط وفعالية المرض في الذأب الحمامي.

أما الإختبارات التي تكشف عن DNA والتي يطلق عليها أسماء كثيرة مثل أضداد موجهة للطاق المزدوج لـــ anti Double stranded DNA ssDNA. antibodies DNA... الخ. توجد هذه الأضداد (80-90%) في الذأب الحمامي، ولكنها توجد أيضاً بنسب أقل في التهاب الكبد المزمن الفعال، التشمع المراري الأولي.

19

اختبارات المناعة الذاتية

لقد سبق وعرفنا المناعة الذاتية على أنها خلل يصيب الجهاز المناعي بفقده المقدرة على التمييز، بدرجات مختلفة، بين الذات واللاذات. وبالتالي تعامل بعض مستضدات الجسم على أنها غريبة Foreign، فيحفز الجهاز المناعي إما بتكوين أضداد لهذه المستضدات أو يحسس الخلايا التائية Sensetize T Cells تجاه بعض مستضدات الجسم.

يوصف المرض على أنه بسبب المناعة الذاتية، إذا أمكن الكشف عن غلوبلينات مناعية أو أضداد أو خلايا تائية سامة للخلايا Cytotoxic T Cells يمكن لها أن تتفاعل مع مستضدات (أو أنسجة جسم) المريض. ولقد تم الآن وصف مجال واسع من الأمراض التي تصيب تقريباً جميع أعضاء الجسم وأجهزته، والتي وجد لها إما أضداد نوعية في الدم نحو عضو معين أو جهاز خاص، أو وجد فيها معقدات مناعية immune Complexes أو خلايا تائية سامة نحو مستضدات نسيجية خاصة. والتي يعتقد أن وجود هذه المعطيات يلعب دوراً مهماً في الإمراضية التي وراء هذا المرض.

من أجل ذلك نشطت الأبحاث في العقدين الأخيرين، في محاولة إيجاد طرق مخبرية للكشف عن أضداد نوعية لمستضدات خلايا الجسم، وأنتجت بالفعل طرق كشفت عن مئات الأضداد النوعية لجميع خلايا الجسم، بل ومكونات هذه الخلايا، وتمت محاولة استخدام هذه الطرق المصلية، والمقايسات المناعية للكشف عن سببيات المناعة الذاتية وراء مئات الأمراض التي تصيب جميع أجهزة الجسم، ونشأ عن ذلك كم هائل من المعلومات، جعلت من الأمراض المنيعة للذات، علماً كاملاً، وتخصصاً منفرداً.

وحتى نبسط ونختصر الموضوع، يوضح الجدول التالي أهم الإختبارات المصلية التي تستعمل في مجال استقصاء الأمراض التي يشك بآلية مناعية ذاتية خلفها. ثم جدول آخر يذكر الأمراض حسب كل جهاز، والاختبارات التي تطلب في كل منها.

أسماء الإختبارات المصلية التي تطلب في أمراض المناعة الذاتية:

اسم الاختبار ووصف مختصر له	الحالات التي يطلب فيها	النسبة المئوية التقريبية للإيجابية
1. أضداد مستقبلات الأستيل كولين A.Ch.receptor Ab	الوهن العضلي الوبيل المعمم	90
أضداد ضد مستضدات مستقبلات الأستيل كولين عند الوصل العصبي العضلي.	الوهن العضلي لعضلات العين	80 - 75
2. أضداد الكظر Serum adrenal antibodies	قصور الكظر مجهول السبب Idiopathic داء أديسون	60
أضداد ضد خلايا الكظر (غالباً ضد الثلاث طبقات)	قصور الكظر بأسباب معروفة (TB أو خباثة)	17 - 5
	أسباب غير كظرية	20 - 10
3. الأضداد الموجهة للنواة Antinuclear antibodies هذا الإختبار ليس نوعياً لمرض محدد، ولكن يستخدم في التقصي العام لأمراض المناعة الذاتية، وخاصة الذأب الحمامي. والتهاب الكبد المزمن الفعال.	الذأب الحمامي	السلبية تنفي التشخيص
	التهاب المفاصل الرثياني	90
	تصلب الجلد	60 - 40
	التهاب الأوعية النخري، الذأب القرصي discoid	90 - 60
	داء شوغرن	80
	الأشخاص الأسوياء	1
4. الأضداد الموجهة للكارديوليبين Anticardiolipin (ACA) أضداد موجهة لبعض الفوسفوليبيدات الموجودة في أغشية الخلايا. وهذا الاختبار غير نوعي بل يوجد في كثير جداً من التناذرات المناعية الذاتية والحالات التي يوجد فيها تسمى بشكل عام متلازمة أضداد الفوسفوليبيدات Syndrome of antiphospholipid Ab	الذأب الحمامي، الخثار الوريدي أو الشرياني الراجع الإجهاضات المتكررة، التهاب شغاف الصمام التاجي داء الرقص Chorea	?

اسم الاختبار ووصف مختصر له	الحالات التي يطلب فيها	النسبة المئوية التقريبية للإيجابية
5. أضداد Anti DNA (double stranded DNA) في الإنسان السوي تكون سلبية أو بعيارات منخفضة (العيارات تختلف حسب الطريقة والمخبر).	تأكيد تشخيص SLE، وهام جداً في التتبع، وتعيين شدة الهجمات.	
6. أضداد المتقدرات (AMA)Antimitochondrial Ab	التشمع الصفراوي الأولي	95 - 85
يستعمل هذا الاختبار المصلي في التفريق التشخيصي لالتهاب الكبد المزمن.	التهاب الكبد المزمن الفعال	30 - 25
	أمراض المناعة الذاتية الأخرى	1
7. أضداد الغشاء القاعدي للكبيبة Antiglomerular basemembrane Ab (Anti-GBM) يجري الاختبار إما على المصل أو أحياناً نسيجياً (على الخزعة) ويستخدم غالباً في استقصاء متلازمة جودباستر.	متلازمة جود باستر	?
8. أضداد الخلايا الجدارية	غير نوعية في أمراض ذاتية مختلفة	30 - 20
Antiparietal cell Ab عبارة عن أضداد تتكون ضد الخلايا الجدارية للمعدة.	أشخاص لاأعراضيين فوق سن 60	16
	فقر الدم الخبيث - التهاب المعدة المزمن	80
9.أضداد الاندوميسين Endome ysial Ab EM الأندوميسين هو الشبكة المغلفة للخلايا العضلية، تتكون لها أضداد من النمط IgA، وعياراتها لها علاقة ارتباطية مع شدة وتطور المرض.	التهاب الجلد حلئي الشكل Dermatitis herpetiformis الداء البطيني Celiac disease الذرب Sprue	80

اسم الاختبار ووصف مختصر له	الحالات التي يطلب فيها	النسبة المئوية التقريبية للإيجابية
10. أضداد العامل الداخلي	فقر الدم الخبيث	50 - 75
Intrinsic Factor antibody هي أضداد تتكون اتجاه العامل الداخلي المهم في امتصاص فيتامين ب 12	(يفرق فقر الدم الخبيث عن الأنواع الأخرى فقر الدم ضخم الخلايا)	
11. أضداد مستقبلات الدرق	داء غريفز	90
Thyroid receptor antibodies (TRAB)	Graves disease	
أحياناً يطلق عليها الأضداد الذاتية المنبهة للدرق Thyroid stimulting auto Ab وهي أضداد ضد مستضدات مستقبلات TSH، ويمكن في وجودها أن يزداد إفراز الدرق معطياً حالة من فرط الدرقية.	الأشخاص الأسوياء	4
12. أضداد الغلوبلين	التهاب الدرق المزمن	40 - 70
Thyroglobulin Antibodies عبارة	قصور الدرق.	70
عن أضداد مكونة ضد الغلوبلين الدرقي	فرط نشاط الدرق (غريفز)	40
Thyroglobulin الموجود في داخل جريبات الدرق.	كثير من أمراض المناعة الذاتية	عيارات منخفضة
13. أضداد الأجسام الصغرية للدرق	التهاب الدرق المزمن	70 - 90
Thyroid Antimicrosomal Ab	أمراض الدرق الأخرى	عيارات أقل
أضداد للأجسام الصغرية في الدرق (البيروكسيداز الدرقية)	أمراض المناعة الذاتية غير الدرقية	قد تكون ايجابية بعيارات منخفضة
14. أضداد تصلب الجلد	تصلب الجلد	20
scleroderma antibody (Scl-70Ab)		
أضداد تشاهد في حوالي 20٪ من مرضى تصلب الجلد، ولكن غيابها لا ينفي التشخيص.		

اسم الاختبار ووصف مختصر له	الحالات التي يطلب فيها	النسبة المئوية التقريبية للإيجابية
15. أضداد شوغرن	متلازمة شوغرن	70 - 60
Sjogren's antibodies	الذأب الحمامي المجموعي SLE	40 - 30
16. أضداد خلايا العضلات الملساء Smooth muscle (SMA)	التهاب الكبد المزمن الفعال (عيار < 80/1)	70 - 40
بعيارات مرتفعة 80/1 – 320/1 تميز حالات التهاب الكبد المزمن الفعال. بعيار أقل من 80/1 في حالات كثيرة من أمراض المناعة الذاتية	تشمع الكبد الصفراوي الأولي (عيار < 80/1)	50

تعليق على مصليات أمراض المناعة الذاتية

1. معظم الإختبارات المصلية غير متوفرة إلا في مخابر متخصصة. وتحتاج إلى خبرة، وغالباً ذات تكلفة عالية.
2. تحتاج دلالات النتائج إلى تخصص وخبرة واسعة للأسباب التالية:

آ- تختلف نسبة الإيجابيات (أو السلبيات) في الأمراض المختلفة كما وضح في الجدول السابق.

ب- هناك تصالب بين الكثير من أمراض المناعة الذاتية.

3. إن إجراء أكثر من اختبار مصلي قد يعطي دلالة أكثر وثوقاً من اختبار واحد.
4. نتائج الإختبارات المصلية ليس لها قيمة في غياب الحس والموجودات السريرية.
5. قد توجد الأضداد النوعية في عدد قليل من الأشخاص الأسوياء، أوفي أمراض ليس لها علاقة بالمناعة الذاتية.
6. معطيات الاختبارات المناعية العامة في أمراض المناعة الذاتية تشمل:

آ- هناك ارتفاع في مستويات الغلوبلينات المناعية بشكل عام.

ب- إيجابية اختبارات الكشف عن الأضداد (النوعية وربما غير النوعية أيضاً).

ج- يوجد نقص في عناصر المتممة بشكل عام.

د- يوجد في معظم الحالات معقدات مناعية في الدم.

هـ- غالباً ما يوجد نقص في فعاليات الخلايا التائية الكابتة Supressor T Cells.

بعض أمراض المناعة الذاتية التي تصيب أكثر أجهزة الجسم

اولا ، الأمراض العامة التي تصيب اكثر من جهاز

1. الذأب الحمامي المجموعي Systemic Lupus Erythematosus (SLE)
2. التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid Artheritis (RA)

ثانيا ، الامراض التي تصيب بشكل اساسي جهازا معينا

1. **الجهاز العصبي ـ الهيكلي:**

آ- التهاب الدماغ والنخاع المنتشر الحاد
acute disseminated encephalomyelitis

ب- التصلب المتعدد multiple Sclerosis (MS)

ج- متلازمة غويلان باري Guillain - Barre Syndrome

د- الوهن العضلي الوبيل myathenia gravis

2. **الغدد الصم، والغدد ذات الإفراز الخارجي:**

آ- داء هاشيموتو Hashimoto's disease

ب- داء غريفز Grave's disease

ج- قصور الدريقية الأولي Primary hypoparthyroidism

د- داء أديسون Addison's disease

هـ- الداء السكري النوع I Type I Diabetes mellitus

3. **أمراض الدم:**

آ- فقر الدم الخبيث Pernicious anemia

ب- أمراض انحلال الدم الذاتية Autoimmune hemolytic anemia

ج- فرفرية نقص الصفيحات مجهول السبب

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)

4. **الجهاز الهضمي:**

آ- التهاب المعدة الضموري Atrophic gastritis

ب- داء كرون Crohn's disease

5.**الأمراض الجلدية:**

آ- فقاع Pemphigus

ب- التهاب الجلد والعضلات dermatomyositis

6. **متفرقات:**

آ- متلازمة شوغرن Sjogren's Syndrome

ب- متلازمة جودباستر Goodpasture Syndrome

بعض أهم أمراض المناعة الذاتية

سنذكر نبذة مختصرة جداً عن أهم الأمراض التي تُتَّهم المناعة الذاتية بلعب دور مهمّ في إمراضيتها، وسنكتفي في هذا الفصل بالتعريف بأهم هذه الأمراض، والموجودات المخبرية والمناعية التي تساعد في التشخيص أو المتابعة، أما الأعراض والعلامات والإمراضية والمتابعة والتدبير فموجودة في كتب الأمراض الباطنية.

(1) الذأب الحمامي المجموعي Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

هو مرض التهابي مجموعي مزمن يصيب أكثر من جهاز بالجسم، وهو أكثر شيوعاً في النساء (1:4)، وخاصة ذوات البشرة السوداء وحول سن الإنجاب. إن أذية الكلية هي أخطر ما يصيب المريض، وغالباً ما يكون القصور الكلوي هو سبب الوفاة في هذه الحالات.

الموجودات المناعية المخبرية

1. **خلايا SLE:**

مبدأ عمل هذا الاختبار أن الدم متروع الفيبرينوجين إذا حضن في درجة 37°م لمدة 30-60 دقيقة، تبدأ الخلايا اللمفاوية في الانتفاخ ثم تنفجر طاردة أنويتها. خروج مادة النواة يجعلها تتحد مع أضداد النواة ANF الموجودة في مصل المريض بمساعدة عناصر المتممة، تبلعم العدلات هذا المعقد داخلها مزيحة نواتها المتعددة الفصوص إلى المحيط، ومكونة بذلك هذه الخلايا المميزة والتي أطلق عليها خلايا الذأب الحمامي LE Cells.

2. **الأضداد الموجهة للنواة Antiuclear antibodies:**

يظهر في مصل الغالبية العظمى لهؤلاء المرضى واحد أو أكثر من الأضداد الموجهة نحو عناصر النواة، مثل أضداد الدنا وحيد الطاق Single - stranded DNA (ss.DMA) أو أضداد الدنا مزدوج الطاق Double stranded DNA (dsDNA)... الخ.

3. **العامل الرثياني Rheumatoid Factor (RF)، وأضداد أخرى غير نوعية:**

30% من المرضى لديهم إيجابية للعامل الرثياني، كما قد يوجد الكثير من الأضداد غير النوعية مثل أضداد للكريات الحمر والصفيحات الدموية، والريبسات... الخ.

4. **الموجودات العامة لجميع الأمراض المنيعة للذات:**

مثل زيادة الغاما غلوبلين في المصل، ونقص عناصر المتممة وخاصة C3 .C4، ونقص في الخلايا اللمفاوية T، وأخيراً ارتفاع سرعة التثفل.

(2) الداء الرثياني Rheumatoid Artheritis

يعتبر الداء الرثياني اضطراباً التهابياً مزمناً، تصاب فيه المفاصل، والأنسجة حول المفصل، كما أن جميع أنسجة الجسم عرضة للإصابة أيضاً، كالجلد، والعين، والقلب، والجهاز العصبي... الخ. إن المحرض لحدثيات هذا الالتهاب المزمن غير معروف، ولكن من الملامح التي يجب معرفتها مايلي:

- يصيب الداء الرثياني نسبة كبيرة من السكان (في بعض الاحصاءات 2-3%).
- الإناث أكثر من الذكور (1:3).
- أعلى وقوع في الإناث بين 30-50 سنة.
- التهاب زليلي متناظر (ولكن أحياناً مفصل وحيد أو عدة مفاصل قليلة وغير متناظرة، تتحول مع الوقت إلى إصابة متناظرة).
- غالباً ما تصيب مفاصل اليدين والقدمين.

المعايير السريرية والاستقصائية

1. يبوسة صباحية.
2. ألم بالحركة أو مضض في مفصل أو أكثر.
3. تورم في مفصل أو أكثر.
4. عقد تحت الجلد.
5. إيجابية العامل الرثياني.
6. مظاهر شعاعية (نقص تكلس على الأقل).
7. تبدلات نسيجية مميزة للغشاء الزليلي.
8. تبدلات نسيجية مميزة للعقد.
9. ترسب سيئ للمخاطين mucin.

الحكم على وجود الداء الرثياني

- داء رثياني مدرسي: 7 معايير
- داء رثياني مؤكد: 5 معايير
- داء رثياني محتمل: 3 معايير

تستمر الأعراض والعلامات. لمدة 6 أسابيع على الأقل.

المعطيات المناعية المخبرية

1. العامل الرثياني: يظهر لدى 90% من المرضى الذين يعانون من المظاهر الواضحة للمرض تفاعل إيجابي لهذا العامل، وحينما يكون الاختبار سلبياً فغالباً تكون مظاهر المرض معتدلة.
2. المعقدات المناعية: يوجد في السائل الزليلي للمفاصل معقدات مناعية من العامل الرثياني + IgG + عناصر المتممة، وغالباً ما تكون هذه المعقدات المناعية هي السبب في بدء العمليات الالتهابية في المفاصل.
3. الأضداد الموجهة للنواة ANF: كما يظهر الجدول التالي

المرض	نسبة تواجد ANA	نسبة تواجد العامل الرثياني
الذأب الحمامي المجموعي	90	20
الداء الرثياني	20	90
متلازمة شوغرن	70	75

(3) بعض الامراض الرثيانية وأمراض الغراء

آ- التهاب الفقار الرثياني Ankylosing Spondylitis

يتميز هذا النوع من الاضطراب المجموعي الرثياني بالتهاب الأغشية الزليلة Synovial m. للمفاصل مؤدياً إلى آلام وقَسَطْ ankylosis في فقرات الظهر. وتصيب هذه الحالة الرجال أكثر من النساء (1:10)، وتظهر الأعراض عادة في الفترة العمرية بين 20-40 سنة، ويبدو أن هناك علاقة وراثية حيث أن هذا المرض يحدث في الأشخاص ذوي الزمرة النسيجية HLA - B27.

ويعتمد التشخيص على المظاهر السريرية والشعاعية.

ب- التهاب الأوعية النخري Necrotizing Angitis

ليس هذا مرضاً في حد ذاته، ولكنه حالة إمراضية نسيجية تتميز بالتهاب وعائي قِطَعِي Segmental، ويشاهد ذلك في حالات متعددة مثل التهاب الشرايين العقدي Polyarteritis nodosa (PN)، فرفرية هينوك شوينلاين، ورام حبيبي لفاجنر Wegener's granulomatosis، داء تاكاياسو Takayasu's disease، التهاب الشرايين بالخلايا العملاقة giant cell arteritis. التهاب الشرايين بفرط الحساسية hypersensitivity arteritis.

من الصعب التفرقة بين التهاب الشرايين العقدي وبين التهاب الشرايين المفرط الحساسية، إلا أن الأول يحدث بشكل أكثر شيوعاً في الذكور ويصيب الشرايين الصغيرة والمتوسطة، في حين أن التهاب الشرايين بفرط الحساسية يحدث في الشرايين الصغيرة فقط وغالباً ما يتبع تعاطي بعض الأدوية مثل البنسلين والسلفوناميد.

تصاب الشرايين الصغيرة للجلد، والمفاصل والسبيل الهضمي في حالات فرفرية هينوك ــ شوينلاين، في حين أن الشريان الأبهر والشرايين الكبيرة المتفرعة منه هي التي تصاب بالأذية في داء تاكاياسو.

أما التهاب الشرايين بالخلايا العملاقة فإنه يصيب الشريان الصدغي Temporal والشرايين القحفية الأخرى، وأخيراً تصاب أوعية الرئة والكلية بالالتهاب في حالات الورام الحبيبي لفاجنر.

أي أن جميع حالات التهاب الشرايين النخري واحدة، وأن الأنواع المختلفة تعتمد فقط على نوع الشرايين ومكان الإصابة.

ج- التهاب العضلات، والتهاب الجلد والعضل polymyositis & dermatomyositis

تتميز حالات التهاب العضلات المخططة، والتي تترافق مع عسر بلع، التهاب مفاصل، ومظاهر رينولدز. تحدث هذه الحالات في متوسطي العمر.

المعطيات المخبرية: تشمل ارتفاع مستوى الخمائر العضلية، ارتفاع الغاماغلوبلين، ايجابية العامل الرثياني وأضداد النواة، هناك أيضاً ارتفاع في سرعة التثفل.

يوجد في حالات التهاب العضلات بعض الأضداد النوعية (أضداد النواة ANA) مثل (PM1.b - 1) .. الخ.

من ناحية التهاب الجلد والعضل، فهو مشابه لالتهاب العضلات بجانب المظاهر الجلدية المرافقة مثل الطفح المشابه للاكزيما. والسببيات غير معروفة في هذا المرض.

د - التصلب المجموعي المترقي Progressive Systemic Sclerosis (PSS)

(يطلق على هذه الحالات تصلب الجلد أيضاً Scleroderma) وهو مرض مزمن يصيب النسيج الضام، ويتمثل بتليفات منتشرة في الجلد وفي كثير من الأحشاء الداخلية، والتهابات وتنكسات في هذه الأنسجة مع بعض المظاهر الوعائية أيضاً.

يصيب المرض الكاهلين في الأعمار بين 20-60 سنة والنساء أكثر إصابة من الرجال (1:3)، وأكثر الأعراض حدوثاً هي مظاهر رينولدز.

المظاهر المخبرية:

ارتفاع مستوى الغاما غلوبلين وارتفاع سرعة التثفل، إيجابية أضداد النواة ANA. وقد توجد أضداد نوعية منه مثل (Sc 1 - 70) في حوالي 20% من الحالات. في أكثر من 30% من الحالات تكون هناك إيجابية لاختبارات الإفرنجي. وهناك نسبة من الحالات تظهر إيجابية خلايا الذأب الحمامي.LE cells

هـ - متلازمة شوغرن Sjogren's Syndrome

غالباً ما تحدث هذه المتلازمة كظاهرة ثانوية في مسار أمراض النسيج الضام مثل الذأب الحمامي، والداء الرثياني، والتصلب المجموعي المترقي، والتهاب العضلات. ولكن قد توجد حالات أولية دون ترافقها للأمراض السابقة. تتظاهر هذه المتلازمة بجفاف القنوات الدمعية والعين، وكذلك عدم افراز اللعاب من القنوات اللعابية.

المظاهر المخبرية:

في الحالات الثانوية توجد جميع الموجودات المخبرية للمرض الأولي، ولكن بشكل عام هناك تفاعلات مصلية واضحة في مصل هؤلاء المرضى، وتكون هناك إيجابية للأضداد العامة للنواة ANA، كما قد توجد إيجابية لبعض الأضداد النوعية للنواة.

و - أدواء النسيج الضام المختلطة Mixed connective Tissue Disease (MCTD)

هي متلازمة تضم المظاهر السريرية لكل من التهاب المفاصل الرثياني (RA)، والذأب الحمامي (LE)، والتصلب المجموعي المترقي (PSS)، والتهاب العضلات (PM).

الموجودات المخبرية:

تشمل كل أو بعض الموجودات المخبرية لكل أو بعض الحالات السابقة (ايجابية أضداد النواة ANA، ومستويات مرتفعة من أضداد بروتينات الرنا (anti RNA).

(4) بعض الأمراض العصبية المهمة

آ- الوهن العضلي الوبيل Myasthenia gravis:

مرض مزمن ينتج غالباً بسبب مناعي يؤثر على عملية النقل عند الوصل العصبي العضلي، ويتميز بضعف ووهن عضلي وتعب، وخاصة للعضلات المخططة بشكل عام. وحوالي 60-80% من المرضى لديهم ضخامة في التوتة.

الموجودات المناعية المخبرية:

1. أضداد مستقبلات الأستيل كولين: 80-90% من المرضى لديهم هذه الأضداد.
2. قد توجد معقدات مناعية تتحد مع عناصر المتممة، وقد تترسب على مستقبلات الأستيل كولين عند الوصل العصبي العضلي.
3. قد تتواجد بنسب مختلفة بعض الأضداد مثل ANA، أضداد الخلايا الجدارية antiparietal، أضداد المتقدرات... الخ.

ملاحظة:

1. في جميع الحالات التي تشخص أن لديها وهن عضلي وبيل يجب نفي وجود سرطانة الرئة.
2. في حوالي 10% من مرضى الوهن العضلي الوبيل يوجد ورم في التوتة.

ب ـ متلازمة غويلان ـ باري Guillain - Baree Syndrome

تسمى هذه المتلازمة أيضاً (التهاب الأعصاب المتعدد الحاد المجهول السبب (acute idiopathic polyneuritis) تحدث هذه المتلازمة عادة بعد خمج حموي مثل الحصبة أو التهاب الكبد الخمجي وقد تحدث نادراً بعد التلقيح. ورغم أن المرض يحد نفسه في أغلب الأحيان إلا أنه في أحيان أخرى (5%) قد ينتهي بالوفاة.

الموجودات المناعية المخبرية:

1. توجد أضداد لمكونات الخلايا العصبية.Antinerve antibodies
2. تتحسس اللمفاويات لخلاصات من الأعصاب المحيطية.
3. ارتفاع نسبة اللمفوكينات في المصل.

ج - التصلب المتعدد Multiple Sclerosis

مرض عصبي عضلي مزمن. يأتي على شكل نوبات متكررة من السورات والهدءات، وأهم مظاهره: ضعف حركي، رنح ataxia، اضطرابات في الرؤية، تغيرات عضلية، واضطراب وظيفي للمثانة.

وأهم المعطيات المرضية هي اصابة الميلين (النخاعين)، وتكون صفيحات تصلبية sclerotic plaques، في الجهاز العصبي المركزي.

الموجودات المناعية:

1. معظم المرضى في هذه الحالة لديهم ارتفاع في مستوى أضداد الحصبة في دمهم وفي السائل النخاعي الشوكي.
2. معظم المرضى لديهم ارتفاع في مستوى الغلوبلينات المناعية في سائل النخاع الشوكي وخاصة IgG.
3. غالباً ما يشاهد كبت للخلايا اللمفاوية T وزيادة في عدد الخلايا B الجوالة.

(5) بعض امراض الغدد الصم

آ- داء غريفز Graves disease

هي حالة من فرط افراز هرمونات الدرق، والتي تلعب المناعة الذاتية دوراً أساسياً في إمراضيتها، تتأثر جميع أجهزة الجسم وتعطي المظاهر المعروفة لفرط الدرقية.

الموجودات المناعية المخبرية:

1. لقد أمكن الكشف عن كثير من الأضداد المختلفة والتي يلعب كل منها دوراً في إمراضية داء غريفز، من أهم هذه الأضداد:

- أضداد لمستقبلات TSH على الخلايا الظهارية للدرق.
- أضداد تشابه TSH في مفعولها تسمى (TSA) Thyroid Stimulating Antibodies وهذه الأضداد من نوع IgG وبالتالي فوجودها في الحامل يجعلها تنتقل عبر المشيمة الى الجنين مؤدية الى فرط نشاط الدرق لديه (تنتهي هذه الحالة في عدة أشهر من الولادة حينما تختفي هذه الأضداد من دم الوليد بعد استقلابها).

2. يحدث تغير في عدد الخلايا اللمفاوية T,B، حيث تزداد الخلايا B وتنقص الخلايا T.
3. أضداد الغلوبلين الدرقي antithyroglobulin، وأضداد الأجسام الصغرية microsomol antibodies: ايجابية في حوالي 80% من الحالات.

ومن الجدير بالذكر أن المستويات المرتفعة من أضداد الأجسام الصغرية في داء غريفز، تجعل الجراح يجري استئصالاً محدداً للدرق في حال ما إذا قرر إجراء العمل الجراحي، وذلك خوفاً من احتمال حدوث قصور درق تالٍ للعمل الجراحي.

ب- داء هاشيموتو

هو أحد أمراض الدرق المنيعة للذات والذي يصيب النساء بشكل أساسي بين الأعمار 30-50 سنة، وتتميز أمراضيته بتوضع الخلايا اللمفاوية والمصورية في النسيج الدرقي، وغالباً ما تتكون سلعة صلبة، مع اختفاء السائل الغرواني Colloid، وتكوّن كمية متباينة من النسيج الليفي. يحدث لدى 15-20% من المرضى أعراض قصور درق.

الموجودات المناعية المخبرية:

1. ظهور أضداد مختلفة للدرق:
   - أضداد للغلوبلين الدرقي.Thyroglobulin antibodies
   - أضداد للأجسام الصغرية للدرق.Thyroid microsomal antibodies
2. هناك خلل في المناعة الخلوية المتواسطة بالخلايا، ولكن لم تحدد بعد أهميتها المخبرية.

20

اختبارات الحمل الحيوي

في العقد الأخير من هذا القرن حدث توسع انفجاري في الأبحاث التي دارت حول اختبارات أو مقايسات موجهات القند المشيمائية human chorionic gonadotrophins (h.C.G) واستعمال هذه المقايسات. وشغلت هذه المعلومات حيزاً كبيراً في علم المناعيات والمصليات.

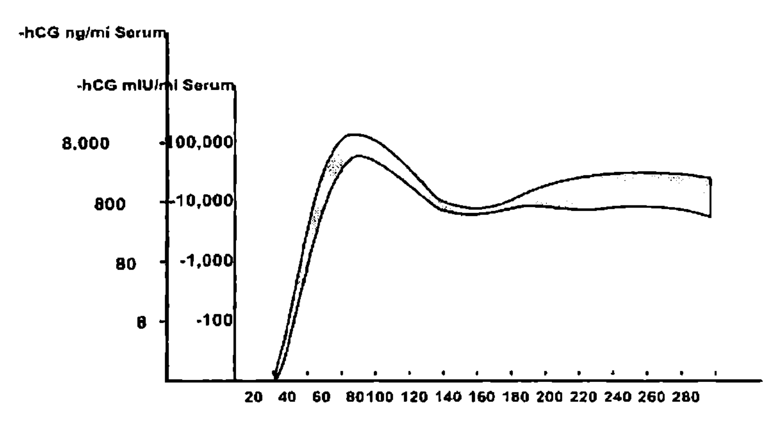
وبعد أن كان استعمال هذه القايسات موقوفاً على معرفة حدوث الحمل، أصبحت هذه الإحتبارات وسيلة لا يمكن الاستغناء عنها في ممارسات طب النساء والولادة، وعلم الأورام....الخ. وقبل الاسترسال في شرح طرق المقايسة لـــ (hCG) واستعمالاتها السريرية، نعطي نبذه عن جزئ hCG وفيزيولوجية إفرازه.

كيمياء وفيزيولوجية إفراز hCG

جزيء hCG هوبروتين سكري مكون من وحدتين، إحداهما يطلق عليها وحدة ألفا Alpha subunit، ووحدة أخرى يطلق عليها بيتا Beta Subunit.

الوحدة الفا متشابهة في ثلاثة هرمونات تفرز من النخامى الأمامية وهي.LH. FSH.TSH أما الوحدة بيتا فتختلف في الهرمونات الأربعة.

أثناء الحمل يفرز hCG من المشيمة، ويرتفع مستواه في المصل بشكل متسارع بحيث يصل إلى الذروة في حوالي الشهر الثالث من الحمل (حوالي 100 ألف ميلي وحدة / مل)، ومن ثم يبدأ في الانخفاض قليلاً ليصل إلى مستوى يتوقف عنده (10-20 ألف ميلي وحدة / مل) عند نهاية الشهر الرابع ويظل في هذا المستوى حتى نهاية الحمل كما هو موضح في الشكل (14).



الشكل (14): يوضح مستوى HCG أثناء فترة الحمل

بمجرد حدوث الحمل، وتثبيت البويضة الملقحة في جدار الرحم، تبدأ الأورمة الغاذية Trophoblast في افراز hCG وذلك في حوالي اليوم 6-8 من تلقيح البويضة. وتتغير مستويات الهرمون في المصل طول فترة الحمل كما هوموضح بالشكل.

بعد إتمام الحمل والولادة ينخفض مستوى الهرمون في المصل ويختفي تقريباً في حدود اسبوعين من الولادة.

طرق الكشف عن وقياس hCG

لقد وضعت طرق كثيرة جداً للكشف عن hCG وقياسه، بدءاً من الاختبارات الحيوية التي بدأت في أوائل هذا القرن بواسطة أشيم Ascheim سنة 1927 ثم زونديك ZondeK بحقن البول في الفأرة ثم تشريحها واخراج المبيض لملاحظة كبر الجسم الأصفر.

وتطورت هذه الاختبارات الحيوية في الأرنب والضفادع. ولكن بطل استعمالها في الوقت الحاضر كلها تقريباً بعد استخدام المقايسات المناعية. وحتى هذه مرت في تطورات كثيرة، وسيشرح ما يستعمل حالياً وبشكل واسع في الممارسة الطبية.

1. اختبارات تثبيط التراص الدموي Heam Agglutination inhibition (HAI).
2. اختبارات تثبيط تراص اللاتكس latex Agglutination inhibition (LAI).

3. اختبارات التراص المباشر Direct Agglutination (DHA & DLA).

4. المقايسات المناعية الأنظمية ELISA.

5. المقايسات المناعية الشعاعية RIA.

مبادئ هذه الاختبارات والمقايسات شرحت تفصيلاً في الجزء العملي والجدول التالي يبين بعض أنواع المجموعات القياسية التجارية، وحساسية كل مجموعة للكشف عن hCG والزمن المستغرق لإجراء الاختبار.

Product	Incubation Time (Minutes)	Sensitivity (mIU/Ml)
Hemagglutination ingibition (HAI) (tube test)		
Beta-Neocept "30" (Orangon)	30	150
UCG-Beta Stat (wampole)	60	200
Placentex (Roche)	90	1000
UCG lyphotest (Wampole)	120	4000 - 6000
Latex Particle agglutination inhibition (LAI) (slide test)		
UCG Beta Slide (Wampole)	5	500
Sensi-slide (Roche)	5	800
Pregnosticon Slide (Organon)	2.5	1000 - 2000
Prefnosis (Roche)	2.5	1500 - 2500
Gravindex (Ortho)	1.5	3500
Direct latex agglutination (slide test)		
Neo-Planotest Duoclon Slide (Organon)	3	500
Radioimmunoassay (RIA)		
Beta hCG (Serono)	1080	5
Beta hCG (Serono)	180	9
Radioreceprot assay (RRA)		
Biocept G (Wampole)	60	200
Immunometric assay		
Tandem Immunoconcentration (Hybritech)	4	25
Beta-hCG MAIAclone (Serono)	15	25

References: Barnes, 1985; Hussa, 1987.

هذا الجدول كتب سنة 1988. ومنذ ذلك الحين طورت مجموعات كثيرة أكثر حساسية وأسهل إجراءً، وأقل تكلفة وأكثر نوعية.

استطبابات استخدام الكشف عن ومقايسات hCG

I : استخدامها في الكشف عن الحمل الطبيعي

من أجل الكشف عن الحمل السوي، يستخدم البول من أجل هذا الكشف ويفضل تتبع الملاحظات التالية:

1. أحسن عينة هي أول عينة مفرغة صباحاً (لأنها الأكثر تركيزاً).
2. يستحسن استعمال آنية بلاستيكية استعمال مرة واحدة لضمان النظافة وعدم التلوث.
3. يجب اجراء الاختبار قبل مرور 4 ساعات في حرارة الغرفة (25°م) أو ثلاث أيام إذا وضعت في البراد.
4. يجب عدم استعمال العينات الملوثة بشكل واضح بالدم أو الجراثيم، أو وجود بيلة بروتينية شديدة أو عكارة واضحة، ويفضل دائماً تثفيل البول وأخذ العينة من الجزء الصافي.
5. كلما كانت حساسية المجموعة القياسية كبيرة، أمكن الكشف عن الحمل المبكر جداً بعد يوم أو يومين من ميعاد انقطاع الدورة الشهرية، وبالتالي يجب قراءة تعليمات المجموعة المستعملة ومعرفة حساسيتها، والفترة الزمنية التي يمكن بها الكشف عن الحمل.
6. في المجموعات التي تستعمل مبدأ تثبيط التراص agglutination inhibtion، إذا حدث تراص فيعني عدم وجود hCG في البول أي لا يوجد حمل والعكس إذا لم يحدث تراص فيعني إيجابية الحمل.
7. المجموعات التي تستعمل التراص المباشرDirect agglutination، التراص يعني إيجابية الحمل وعدم حدوث التراص يعني السلبية.
8. لا يُلجأ إلى المقايسات المناعية المختلفة (RIA or ELISA) في الكشف عن الحمل السوي.

II : الاستخدام في تقييم حالات الإجهاض

يمكن وضع قائمة طويلة للأسباب التي يحدث فيها نزف رحمي في الأسابيع العشرين الأولى من الحمل وعلى رأسها الأنواع المختلفة للإجهاض (إجهاض حادثي accidental، إجهاض متكرر habitual، إجهاض وشيك imminent، إجهاض ناقص incomplete، إجهاض حتمي inevitable... الخ.) ولكن لا يجب إهمال أسباب أخرى أقل شيوعاً، وهي الحمل خارج الرحم، والحمل العنقودي، السرطانة المشيمائية... الخ.

إن تتبع حالة الحمل لدى سيدة تشكو من الإجهاض المتكرر، أو الإجهاض الناقص، أو المهدد threatened، وخاصة إذا كانت السيدة تحت التدبير لانقاذ الحمل، يتم بالمقايسة المناعية لـ B - hCG:

1. في الحمل السوي يزداد مستوى B - hCG في المصل إلى الضعف كل يومين إلى ثلاثة أيام. في الشهور الثلاث الأولى من الحمل فإذا ثبت هذا المستوى أو تناقص كان ذلك إنذاراً بوقوع الإجهاض الحتمي inevitable، في حين أن ارتفاع هذا المستوى مع العلاج يبشر باستمرار الحمل.
2. في حالة الإجهاض العفوي Spontaneous والإجهاض التام Complete يتناقص بسرعة مستوى B - hCG ويختفي تقريباً من المصل في حدود 20 يوماً وسطياً.
3. في حالة الإجهاض المحرض طبياً induced، يختفي B - hCG من المصل بين 20-60 يوماً (وسطياً 30 يوم).

III: الكشف عن وتقييم الحمل المنتبذ Ectopic pregnancy

إن أهم ما يتعلق بموضوع الحمل خارج الرحم وخاصة الحمل في أنبوب فالوب هو تشخيص هذه الواقعة أبكر ما يمكن قبل أن يحدث تمزق للأنبوب ونزف وخطورة على حياة الحامل. ويساعد على هذا التشخيص المبكر المشاركة بين قياس B - hCG واستعمال التصوير بالإيكوغرافي.

لقد سبق وذكر أن كمية B-hCG تتضاعف كل 2-3 أيام في الأسابيع 10-12 الأولى، ولقد لوحظ أن في 65% من حالات الحمل خارج الرحم أن الارتفاع إما يكون أبطأ من ذلك أوأنه يستمر في حالة من الثبات أوحتى يتناقص. وأخيراً بعد إنهاء الحمل جراحياً،

والتخلص من نتاج الحمل، تَتَبّع مقايسة B - hCG؛ يجب أن تشير إلى اختفاء B - hCG في حدود 1-30 يوماً على الأكثر (وسطياً 8.5 يوماً)، فإذا استمر مستوى B - hCG مرتفعاً بعد شهر كان ذلك مؤشراً إلى احتمال بقاء جزء من الأورمة الغازية Trophoblast.

IV : تقييم حدوث الرحى العدارية hydatiform mole والسرطانة المشيمائية Chorion Carcinomas

تتراوح نسبة حدوث أورام الأورمة الغاذية Trophoblastic neoplasms حوالي واحد في كل 1000 حمل. وكلما أمكن تشخيص هذه الحالات مبكراً، ساعد ذلك على التدبير المناسب، وعلى تحسين الإنذار.

لقد ساعد كثيراً التصوير بفائق الصوت على التشخيص المبكر، والصورة السريرية النموذجية لمثل هذه الحالات هي سيدة، ينقطع لديها الطمث الشهري، ويكون اختبار الحمل إيجابياً، ولكن سريرياً لا يوجد علامات جنين حي (مثل غياب دقات القلب)، والتصوير بفائق الصوت يظهر شكلاً يوصف شعاعياً بعاصفة ثلجية Snow storm pattern. على كل حال تتبع قياسي B - hCG في الشهور الأولى (1-2) يكون المستوى إما في الحدود الطبيعية للحمل السوي أو يكون أعلى منه، ولكن المهم أن المستوى يرتفع بشكل مطّرد إذا استمر لأكثر من ثلاثة شهور بعكس توقفه بعد الشهر الثالث في الحمل السوي، وقد يصل إلى أرقام عالية جداً.

بعد تفريغ الرحم من الورم، يجب تتبع قياس B-hCG، وتتبع هبوط المستوى ومقارنتها مع مخططات خاصة بالهبوط في مثل هذه الحالات regression curves فإذا ثبت مستوى B - hCG أو ارتفع عن مستوى هذه المخططات، كان إشارة إلى احتمال بقاء جزء من الورم أو احتمال حدوث الإنتقالات.metastasis

V : تقييم المبيض والخصية والكشف عن بعض أورامهما

أولاً ـ أورام المبيض:

يمكن اعتبار B-hCG كأحد الواسمات الورمية لبعض أورام المبيض مثل السرطانة المشيمائية choriocarcinoma، endodermal sinus tumors، dysgerminoma، embryonal carcinoma.

وكمعظم الواسمات الورمية،ليس لهذا القياس، ومقدار hCG أهمية كبرى في التشخيص ولكن أهميته في تتبع مستواه وخاصة بعد العمل الجراحي أو المعالجة الشعاعية أو الكيميائية.

ثانياً ـ أورام الخصية:

بعكس أورام المبيض فإن قياس B - hCG له أهمية في التشخيص وتقييم المرحلة staging وأخيراً في متابعة تدبير هذه الأورام. وهذا الموضوع متسع ولكن يمكن ذكر بعض النقاط المهمة.

1. يوجد ارتفاع في مستوى B hCG (< 5-10 ميلي وحدة /مل) في 40-60% من المرضى المصابين بأورام غير منوية non seminomatosis tumors.
2. ارتفاع مستوى ألفا فيتوبروتين (Fetoprotein) (< 20 مغ/مل) يلاحظ في 70% من المرضى المصابين بالسرطان المسخي teratocarcinome، والسرطان المضغي Embryonal Carcinoma ولا يرتفع في الورم المنوي الخالص pure seminomatosis.
3. قياس هذه المعالم (FP. B - hCG) قبل أي تدبير جراحي أو شعاعي أو كيميائي مهم جداً حتى يمكن مقارنة المستوى بعد التدبير من المستوى قبله.

21

مسرد شرح مختصر لبعض الاختبارات المصلية المناعية المستعملة في المناعة الذاتية

حيث إن علم المصليات علم حديث نسبياً، وقد تطور في العقدين السابقين تطوراً شديداً، ووصفت آلاف الاختبارات الجديدة، والتي مازالت تتطور، ويخرج علينا كل يوم الجديد منها والذي يستغل في التشخيص أو المتابعة أو الإنذار، وللأسف فإن الكثير من هذه الاختبارات لا يستغل في البلدان النامية، إما لتكلفته العالية نسبياً، أو لعدم توفر المجموعات القياسية، وحتى البلدان المتطورة والغنية، فإنها تستعمل الكثير من هذه الاختبارات والتقنيات في مجال البحث العلمي، وليس على المستوى الروتيني.

ورغم ذلك فقد آثرتُ أن أذكر مسرداً لبعض هذه الاختبارات حتى يتم الإلمام بها، ومعرفة بعضها، مع شرح مختصر جداً للمجالات التي قد يفيد إجراؤها سريرياً. من ناحية أخرى لن يذكر في هذا المسرد الاختبارات المصلية للكشف عن الفيروسات والجراثيم لأنه قد أنتجت مجموعات قياسية للكشف عن كل الفيروسات والفطور والجراثيم والأوالي الخ. ولكننا اكتفينا بالاختبارات التي تتم أو تطلب من مجال المناعة الذاتية بشكل خاص.

الأضداد الرابطة لمستقبلات الأستيل كولين
Acetyl choline Receptor Binding Antibody

تقيس هذه المجموعة أضداد مستقبلات الأستيل كولين، ويفيد هذا القياس في تشخيص حالات داء الوهن العضلي الوبيل Myasthenia gravis. إلا أن نتائج هذا الاختبار

يكون سلبياً في الوهن العضلي الوبيل العيني، وكذلك إذاً عولج المرض بشكل جيد، وأصبح غير فعال.

الأضداد الموجهة ضد الكظر Antiadrenal antibodies

اختبار لقياس الأضداد الموجهة لقشرة الكظر، تكون إيجابية بعيارات عالية في 75% من حالات قصور الكظر الأولى بسبب مناعة ذاتية (داء أديسون)، في حين تكون سلبية في غالبية الأسباب الأخرى المؤدية لقصور الكظر.

الأضداد الموجهة ضد الكارديوليبين Anticardiolipin antibodies

وجود هذه الأضداد في مرضى الذأب الحمامي، غالباً ما يترافق مع خثار شرياني وريدي، كما يكون إيجابياً أيضاً في بدايات الحمل إذا وجدت احتشاءات مشيمية placental infarcts وقد يطلب هذا الاختبار في الممارسة النسائية أثناء الحمل، حيث أن ارتفاع عيارات هذه الأضداد قد تنذر بحدوث الإجهاض التلقائي المتكرر Spontaneous recurrent abortions، خصوصاً في الثلث الأول من الحمل.

الأضداد الموجهة ضد الغشاء القاعدي للكبيبات Antiglomerular basement membrane antibodies

تعضد العيارات العالية من هذه الأضداد تشخيص متلازمة غودباسترز Goodpasture Syndrome ــ (التهاب كلية والتهاب رئة بسبب توضع المعقدات المناعية على الغشاء القاعدي للشعيرات الدموية في الكبيبات أو الأسناخ الرئوية...) ــ قياس عيار هذه الأضداد ومتابعته، يفيد في مناطرة monitoring هذه الحالات.

الأضداد الموجهة ضد العامل الداخلي Anti- intrinsic Factor antibodies

تفيد قياس هذه الأضداد الحاصرة لمفعول العامل الداخلي، كأحد الاستقصاءات لمعرفة سبب، ومتابعة حالات فقر الدم الخبيث Pernicious anemia حيث وجدت في حوالي 60% من الحالات.

الأضداد الموجهة ضد المتقدرات Antimitochondrial antibodies

قياس عيارات هذه الأضداد يفيد بشكل خاص في مجال التشمع الصفراوي الأولي، فغياب هذه الأضداد قد يكون كافياً لنفي التشخيص، أما إذا كان المرض موجوداً فغالباً ما تكون هذه العيارات عالية جداً. قد يكون الاختبار إيجابياً في بعض أمراض الكبد الأخرى ولكن بعيارات منخفضة.

الأضداد الموجهة ضد الميلين Antimyelin Antibodies

توجد هذه الأضداد بعيارات مختلفة في بعض الأمراض التنكسية degenerative للجهاز العصبي، ولكن غالباً ما تطلب في مجال تشخيص ومتابعة التصلب المتعدد multiple sclerosis.

الأضداد الموجهة ضد النواة Antinuclear antibodies

هي أضداد موجهة ضد مستضدات مختلفة في النواة بشكل عام، وأكثر ما يطلب هذا القياس في مجال تشخيص أمراض المناعة الذاتية كاختبار استقصائي أولي general screening. تحدث الإيجابية في 99% من حالات الذأب الحمامي. في الوقت الحاضر وجدت أضداد نوعية لأجزاء خاصة في النواة أهمها :

آ - الأضداد الموجهة ضد الدنا المزدوج الطاق Anti double stranded DNA (ds DNA)

يفيد قياس الطاق المزدوج للدنا (ds DNA) في مجال تشخيص كثير من أمراض المناعة الذاتية، ولكن بشكل خاص في الذأب الحمامي المجموعي (SLE)، حيث يفيد في تتبع المرض من حيث الهدأة أو حدوث السورات حسب نزول أو ارتفاع العيارات بالإضافة إلى قياس مستوى C4. تعني الزيادة في عيار (ds DNA) والنقص في C4 أن هناك سورة exacerbation، وعودة العيارات الى المستوى السوي تعني الهدءة. وفي النهاية يجب ملاحظة أن حوالي 10-20% من حالات SLE تكون فيها ds DNA سلبية.

ب - الأضداد الموجهة ضد بروتينات النواة الريبية

Antinuclear ribonucleorprotein Antibodies (Anti n-RNP)

تمثل العيارات المرتفعة من هذه الأضداد أحد واسمات أمراض النسيج الضام المختلطة (MCTD)Mixed Connective Tissue Diseases، كما توجد في حوالي ثلث حالات الذأب الحمامي.

ج - الأضداد الموجهة للبروتينات النووية الحمضية المختلفة في النواة

Antinuclear Acid protein Antibodies

لقد وجدت مجموعة كبيرة من البروتينات الحامضية acid proteins في داخل النواة، وقد اتضح أن بعض الأمراض ـــ وخاصة المنيعة للذات ـــ يتكون فيها واحد أو أكثر من الأضداد النوعية لتلك البروتينات الحامضية. وأهم هذه الأضداد:

د - الأضداد الموجهة ضد البروتين (SM) Anti SM antibodies SM

يوجد بروتين حمضي في النواة أعطى اسم مكتشفه (Smith) وأطلق عليه بروتين (SM)، وجود أضداد لهذا البروتين تظهر في حوالي ثلث حالات الذأب الحمامي، يعتقد أن وجود هذه الأضداد كافٍ لإثبات التشخيص، ولكن غيابها لا ينفي وجود (SLE).

هـ - الأضداد الموجهة ضد البروتين (SS-A) Anti SS-A or Anti Ro antibodies

هذه أضداد موجهة ضد البروتينات النووية الحمضية لخلايا الطحال، وقد وجدت هذه الأضداد في 70% من حالات متلازمة شوغرن Sjogren syndrome، وخاصة من يظهر منهم علامات التهاب الأوعية.

و - الأضداد الموجهة ضد البروتين (SS-B) Anti SS-B or Anti La antibodies

هذه الأضداد موجهة ضد التوتة، وقد وجد أن هذه الأضداد تكون مرتفعة في معظم مرضى متلازمة شوغرن (50-75%) وكذلك مرضى الذأب الحمامي.

ز - أضداد البروتينات الحامضية (Mi-I) Mi-I antibodies

أضداد البروتينات الحامضية (Jo-I) Jo -I antibodies

هذه الأضداد تتفاعل مع مستضات من البروتينات النووية الحامضية لتوتة العجل. ولقد وجد أن بعض مرضى التهاب العضلات polymyositis، والتهاب الجلد والعضلات dermatomyositis يظهرون هذه الأضداد من مصلهم بنسب مختلفة.

ح - أضداد البروتين (PM-1) PM-1 Antibodies

هذه أضداد أخرى تتفاعل مع مستضدات موجودة في أنوية خلايا توتة العجل Calf Thymus. تظهر هذه الأضداد من مصل 90% من مرضى التهاب العضلات، وتصلب الجلد في حين تظهر في 20% فقط من مرضى التهاب العضلات والجلد.

الأضداد الموجهة لذوفان الدفتريا (الخناق) Diphtheria Antibodies

عيار الأضداد لذوفان الخناق بعد حقن هذا المركب يدلل على مقدرة الجسم على تكوين هذه الأضداد، بمعنى آخر سلامة المناعة الخلطية لدى المريض، وعدم ظهور هذه الأضداد يكون مؤشراً على خطأ من الجهاز المناعي.

الأضداد الموجهة ضد الخلايا الجدارية Anti Parietal cell antibodies

قد يفيد الكشف عن هذه الأضداد في مجال تشخيص فقر الدم الخبيث حيث توجد بعيارات مرتفعة في 80% من الحالات، وقد توجد بعيارات منخفضة في التهاب المعدة الضموري atrophic gastritis.

الأضداد الموجهة ضد النسيج الشبكي Antireticular antibodies

لقد وجد أن 80% من حالات اعتلال الأمعاء التحسسي للغلوتين في الطفولة، تُظْهر عيارات من هذه الأضداد، ولكن قد وُجد أيضاً في حالات أخرى مثل التهاب الجلد الحلئي الشكل Dermatitis herpetiformis، كما تشاهد في حوالي 20% من مدمني الهيروين.

الأضداد الموجهة ضد العضلات الملساء Antismooth muscle antibodies

توجد عيارات مرتفعة من هذه الأضداد في التهاب الكبد المزمن الفعال المنيع للذات، ولكن قد توجد في أخماج حموية أخرى مثل كثرة الوحيدات الخمجية.

الأضداد الموجهة ضد الجلد Antiskin antibodies (interepithelial)

يقيس هذا الاختبار الأضداد الموجهة للمادة السمنتية Cement substance الموجودة بين الخلايا الظهارية للجلد. توجد هذه الأضداد في حوالي 90% من حالات الفقاع pemphigus، وغياب هذه الأضداد غالباً ما ينفي هذا التشخيص. يشير ارتفاع عيار الأضداد الى الرجعة relapse بعد حدوث الهدْءة. في حين أن نقص العيار أثناء العلاج والمتابعة، يشير الى التحكم من المرض والاتجاه نحوالشفاء.

الأضداد الموجهة ضد الصفيحات Platelet Antibodies

يقيس هذا الاختبار الأضداد من النوع IgG ضد الصفيحات، والتي تلتصق بها. يفيد الكشف عن هذه الأضداد في مجال استقصاء نقص الصفيحات المجهول السبب. idiopathic thrombocytopenic purpure (ITP). ولقد وجد أن هذه الأضداد تترافق أيضاً مع وجود الذأب الحمامي.

الأضداد الموجهة للنطاف Antisperm Antibodies

لقد وجد أن حوالي 50% من الذكور الذين أجري لهم قطع الأسهر vasectomized لديهم هذه الأضداد، كما أن حوالي 40% من الذكور والإناث الذين يعانون من مشاكل العقم لديهم أيضاً هذه الأضداد.

الأضداد الموجهة للعضلات المخططة Striated muscle Antibodies

توجد هذه الأضداد في مصل المرضى المصابين بداء الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis، وورم في التوتة Thymoma، وبعض المرضى الذين يعالجون بالبنسلامين Penicillamine. إن غياب هذه الأضداد في مريض لديه وهن عضلي وبيل دليل جيد على عدم وجود ورم في التوتة.

الأضداد المكونة لمستضدات الدرق
Antibodies to different thyroid antigens

لقد أمكن الكشف عن أضداد مختلفة تتحد مع بعض المستضدات لمكونات الدرق، نذكر بعضاً منها

آ- **الغلوبلنيات المناعية المنبهة للدرق Thyroid Stimulating Immunoglobulins (TSI)**

يطلق عليها عدة أسماء منها ؛ أضداد مستقبلات TSH receptor antibodies TSH، وأيضاً منبه الدرق طويل المفعول Long acting thyroid stimulator (LATS). وتظهر هذه الأضداد في 90% من حالات داء غريفز.

ب - **الأضداد الموجهة ضد الأجسام الصغرية للدرق Thyroid antimicrosal antibodies**

ج - **أضداد الغلوبلين الدرقي Antithyroglobulins**

تكون هذه الأضداد موجودة بعيارات مختلفة في المصل في أكثر من 85% من حالات داء هاشيموتو، وحوالي 80% من مرضى داء غريفز، وبعيارات عالية جداً. غياب هذه الأضداد تنفي التهاب الدرق في داء هاشيموتو.

يفيد قياس عيار أضداد الأجسام الصغرية في داء غريفز، حيث أن العيارات العالية توجه الجراح لعدم استئصال جزء كبير من الدرق خوفاً من حدوث قصور درق في المستقبل بعد العمل الجراحي.

قياس عناصر المتممة Estimation of Complements

1. **قياس C1 مثبط الاستراز C1 Estrase inhibitor**

لقد وجد أن الغياب أوالنقص الشديد لهذا العامل هو أحد الاختبارات المساعدة على تشخيص الوذمة الوعائية العصبية الوراثية Hereditary angioneurotic edema

2. **قياس C1q estimation C1q**

يستعمل هذا القياس أحياناً في مجال تشخيص التهاب الأوعية vasculitis وكذلك غياب أو نقص الغاما غلوبين الوراثي المرتبط بالمورثة X.

3. قياس C2 C2 Estimation

حوالي نصف المرضى الذين يظهرون نقصاً في هذا العامل، لديهم أحد أنواع الأمراض المنيعة للذات، ورغم أن النصف الآخر يبدون طبيعيين، إلا أن لديهم استعداداً أكبر للإصابة بالأخماج.

4. قياس C3 Estimation of C3

ربما يكون قياس هذا العامل هو أكثر ما يطلب في الممارسة السريرية العامة، فالنقص الشديد في C3 قد يشير الى احتمال الإصابة بالتهاب كبيبات الكلية التالي للإصابة بالعقديات Post - streptococcal glomerulonephritis، وينقص أيضاً من معظم الأمراض المناعية التي تستهلك هذا العامل.

5. قياس C4 Estimation of C4

نقص هذا العامل مع ارتفاع أضداد DNA يثبت تشخيص الذأب الحمامي المجموعي، يستعمل قياس C4 الدوري في تتبع مسار المرض.

يفيد الجدول التالي في الدلالة على نتائج عيارات C3,C4، وهي أكثر عناصر المتممة طلباً في الممارسة.

(إذا كان هناك نقصاً في النشاط الإنحلالي لعوامل المتممة)*

	عيار C4 سوي	عيار C4 منخفض
عيار C3 سوي	• خطأ مخبري • التخثر الصاحب باستهلاك المتممة • نقص عوامل أخرى للمتممة غير C4,C3	• أدواء المعقدات المناعية • حالات نقص أو فقد الغاماغلوبلين • أدواء الغلوبلينات الباردة • الوذمة الوعائية الوراثية • النقص الولادي لـ C4

*مأخوذ بتصرف عن:

Gradwohl's Clinical Laboratory methods & diagnosis , 8 th ed , Sonnenvirth AC & Jarett L Eds, St Louis : CV Mosby Co : 1980

	عيار C4 سوي	عيار C4 منخفض
عيار C3 منخفض	• التهاب كبيبات الكلية الحاد • التهاب كبيبات الكلية الغشائي التكاثري • أدواء المعقدات المناعية • الذأب الحمامي النشيط active • النقص الولادي لـ C3	• الذأب الحمامي النشيط • داء المصل Serum sickness • التهاب الكبد المزمن الفعال • التهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد • أدواء المعقدات المناعية

6. قياس C6 (6) Estimation of C6

يؤهب النقص الشديد لهذا العامل إلى الخمج بمجموعة جراثيم النيسرية Neisseria infection

7. قياس C7 Estimation of C7

نقص هذا العامل يترافق مع حالات مختلفة منها، الخمج بالنيسرية، ظاهرة رينودز Raynaud's Phenomenon، تصلب الأصابع Sclerodactly وتوسع الشعيرات Telangiectasia.

8. قياس نشاط المتتمة الانحلالي Hemolytic activity of the Compliments (CH50)

هذا الاختبار يقيس مقدرة مجموعة المتممة على إحداث انحلال الكريات الحمراء في مجموعة الاختبار. هذا الاستقصاء يعطي فكرة جيدة عن مجموعة المتممة بشكل عام، ويعتبر مهماً في تتبع أمراض المعقدات المناعية، وفي التقصي عن النقص الوراثي في أحد عوامل المتممة وأخيراً في مجال تشخيص الوذمة الوعائية العصبية الوراثية.

القياس العام للغلوبلينات المناعية Immunoglobulin Estimations

1. قياس IgA Estimation of IgA

إن النقص النوعي لهذا البروتين هو أكثر وأشيع أنواع نقص الغلوبلينات المناعية لدى الأطفال، وإذا وجد بنسبة طبيعية فهذا دليل كافٍ لنفي فقد الغاماغلوبلين بشكل عام أو النقص النوعي لـــ IgA.

2. قياس IgE Estimation of IgE

يطلب بشكل شائع في الممارسة السريرية، توجد عيارات عالية بشكل واضح في المرضى الذين يعانون من نقص في المناعة وخاصة الخلوية مثل مرضى الاكزيمة، والأخماج بالفطور الجهازية، وحالات الأرجية خصوصاً التي تصيب الرئة والقصبات... الخ.

3. قياس IgG Estimation of IgG

يوجد هذا البروتين بكمية عالية من المصل، وهذه المجموعة من الغلوبلينات تمثل مقدرة الجسم على أداء المناعة الخلطية، حيث أنها تعمل كأضداد للجراثيم والحمات والفطور... الخ، وبالتالي فالنقص الشديد لهذه المجموعة يترافق مع الكثير من الأخماج.

4. الغلوبلينات المناعية قليلة النسيلة Oligoclonal immunoglobulins

يجري التحري عن عصابات شاذة لبروتينات وحيدة النسيلة في السائل النخاعي الشوكي وذلك باختبارات الرحلان الكهربائي العادي والمناعي، وجود هذه الغلوبلينات غالباً ما يترافق مع التصلب المتعدد multiple sclerosis، اضطراب البارابروتين، والتهاب الدماغ التصلبي تحت الحاد Subacute sclerosing panencephalitis.

22

الاختبارات الجلدية المناعية

في السابق كانت الاختبارات الجلدية منتشرة جداً في الممارسة الطبية السريرية، ولكن قلّ استعمالها بشكل ملحوظ في الوقت الحاضر فيما عدا بعض الحالات الخاصة والتي ما زال لبعض أنواعها استطبابات خاصة. والأسباب التي أدت الى تناقص استعمال الاختبارات الجلدية هي:

1. توجد إيجابيات كاذبة كثيرة، إما بسبب ملوثات أثناء الاختبار، أولحدوث تفاعلات غير نوعية.
2. تعني الإيجابية أن المريض قد تعرض للمستضد الذي يجري الاختبار من أجله، ولكن لا تدلل الإيجابية إن كان هذا التعرض حديثاً ــ (خمج حديث مثلاً) ــ أم تعرض قديم ــ (أي إصابة مزمنة).
3. يدلل انقلاب التفاعل الجلدي Conversion of skin reaction ــ أي انقلاب تفاعل سلبي إلى إيجابي في فترة زمنية قصيرة - على أن تكون الإصابة حديثة.
4. توجد تفاعلات سلبية كثيرة ولأسباب متعددة، ففي بعض الحالات المرضية مثل داء هودجكن، والغرناوية Sarcoidosis، والحصبة measles والحماق chickenpox، كل هذه الأمراض وغيرها قد تضعف التفاعل الأرجي للجسم، وتعطي سلبية كاذبة، كذلك أخذ مركبات الستيرويدات القشرية...الخ.
5. توجد تفاعلات تصالبية Crossed reactions كثيرة في الاختبارات الجلدية، ويعني ذلك أن كثيراً من الأحياء الدقيقة الخامجة، والمراد الكشف عنها، تشترك مع بعضها في الكثير من المستضدات، وبالتالي تعطي تفاعلات إيجابية تصالبية مع بعضها.

6. عمل اختبار جلدي لخمج معين ــ على سبيل المثال اختبار كازوني للكشف عن الكيسات المائية ــ سيجعل من الصعب إجراء الاختبارات المصلية للكيسة المائية، لأن الأضداد في المصل سترتفع بشكل كبير بعد الاختبار الجلدي، مما يجعل دلالات الاختبارات المصلية صعبة، إن لم تكن مستحلية وبالتالي، يوصى دائماً بإجراء الاختبارات المصلية قبل إجراء أي اختبارات جلدية.
7. استخدام اختبارات حديثة تدعى (RAST) ــ ستشرح لاحقاً ــ قلل من استعمال الاختبارات الجلدية في أمراض فرط التحسس.

طرق إجراء الاختبارات الجلدية

توجد طرق متعددة لإجراء الاختبارات الجلدية، ولكن أهمها ثلاث:

1. طريقة الحقن داخل أدمة الجلد Intra dermal.
2. طريقة الخدش الجلدي Scratching.
3. طريقة اللطخة الجلدية Patch method.

أولاً . الحقن داخل ادمة الجلد

هذه الطريقة هي الأكثر شيوعاً، وغالباً ما تستعمل في اختبار السلين Tuberculine، ولكنها تستخدم بشكل عام في اختبارات الكشف عن الأخماج المختلفة سواء بالأوالي أو الجراثيم أو الحمات أو الطفيليات.

سنعدد فيما يلي أهم الاختبارات المشهورة، ثم نذكر بشيء من التفصيل اختبار السلين لأنه أحد الاختبارات التي ما زالت تستعمل بكثرة في الممارسة السريرية.

1. **اختبار فراي Frei test:**

يستخدم هذا الاختبار في مجال تشخيص الحبيبوم اللمفي الزهري lymphogranuloma venereum، وهومرض فيروسي جنسي، قد يتظاهر أولاً بالتهاب إحليل، ثم ظهور ضخامات في العقد اللمفية المغبنية، تتحد هذه العقد مع

بعضها، ثم يحدث تنخر في وسطها، وتنفتح على الجلد بشكل نواسير متعددة. حينما تحقن مستضدات هذه الفيروسات في أدمة الجلد، فإنها تعطي إيجابية على شكل توذم واحمرار وجسوء.

2. اختبار كازوني Casoni test:

استخدم هذا الاختبار في مجال تشخيص الكيسات المائية، وذلك بحقن حوالي 0.25 مل من السائل العقيم لمحتويات الكيسة المائية في أدمة الجلد. يحدث تفاعل عاجل بعد 30 دقيقة، وهو عبارة عن توذم واحمرار حول موضع الحقن، ثم يظهر تفاعل آجل delayed بعد 18-24 ساعة وهو عبارة عن وذمة وجسوء في حالة الإيجابية.

3. اختبار كفيم Kveim test:

يستخدم هذا الاختبار في مجال تشخيص الإصابة بالغرناوية Sarcoidosis. يؤخذ النسيج الغرناوي ويحضر بطريقة خاصة — (توجد مستحضرات تجارية جاهزة) — يحقن حوالي (0.1) مل من هذه المستضدات الغرناوية في أدمة الجلد. تظهر مكان الحقن في الحالات الإيجابية، حطاطة حمراء بنفسجية بقطر حوالي 3 مم بعد أسبوع، يزداد قطر هذه الحطاطة تدريجياً ليصل إلى 8 مم بعد 4-6 أسابيع. تؤخذ خزعة جلدية من هذه الحطاطة، وترسل للتشريح المرضي لفحصها، حيث يظهر الشكل النسيجي الخاص بالغرناوية. تحدث هذه الإيجابية في أكثر من 80% من الحالات.

4. اختبار السلين Tuberculin test:

بين مئات الاختبارات الجلدية الموصوفة لتشخيص كثير من الحالات المرضية، يعتبر اختبار السلين أكثرها شيوعاً، وأكثرها طلباً في الممارسة السريرية. يدلل هذا الاختبار على فرط تحسس الجسم hypersensitivity تجاه بروتينات عصية كوخ، وتعني الإيجابية أن عصية كوخ قد دخلت الجسم، سواء أدى هذا الدخول إلى إحداث مرض، أو في أغلب الأحيان حدوث مناعة فقط. في نفس الوقت يجب التأكيد على أن سلبية هذا الاختبار لا تنفي وجود المرض الفعال في بعض الحالات وتحت بعض الظروف الخاصة.

توجد عدة طرق لإجراء اختبار السلين، ولكن أكثرها استعمالاً في الوقت الحاضر هو الحقن في أدمة الجلد للمستحضر النقي لبروتينات العصيات Purified protein derivitive (PPD)، وفي الوقت الحاضر تم تحضير مشتق شديد النقاء لبروتينات العصيات السلية تستخدم كمستحضرات تجارية جاهزة. يحقن في أدمة الجلد ــ بعد تطهير المكان ــ مقدار (0.1) مل من المحلول (حوالي (0.00002) مغ من PPD)، ثم يفحص موضع الحقن بعد 48 ساعة، فإذا كان سلبياً يعاد الفحص بعد 72 ساعة. يكون الاختبار إيجابياً إذا ظهر احمرار مع وذمة وجسوء بقطر أكبر من 5 مم.

مصادر الخطأ في إجراء وتقييم اختبار السلين

1. قد يحدث إيجابيات كاذبة إذا كان المريض مصاباً بأحد العصيات المقاومة للحمض Acid fast bacilli غير عصيات السل.
2. قد يحدث سلبيات كاذبة (المريض مصاب بالسل فعلاً ومع ذلك لا يحدث تفاعل إيجابي لحقن PPD)، والأسباب كثيرة منها:

آ- إذا كانت الاصابة حديثة و لم يمر عليها أكثر من عدة أسابيع.

ب- إذا كان المصاب طفلاً، ولديه دنف وضعف شديد.

ج- إذا كان السل منتشراً بشكل واسع ــ مثل السل الدخني Miliary TB أو سل السحايا.

د- قد يكون الاختبار سلبياً إذا كان مريض السل مصاباً في الوقت نفسه بالدفتريا أو السعال الديكي، أو الحصبة، في مثل هذه الحالات يجب استعمال محلول PPD بتركيز مرتفع عن المحلول العادي حتى يعطي إيجابية.

هـ- معظم الأمراض التي تقلل من المناعة مثل داء هودجكن أو الايدز، أو استعمال مثبطات المناعة أو الستيرويدات القشرانية.

و- قد يقل التفاعل لدى النساء أثناء الحمل والرضاعة.

ز- قد يعطى اختبار السلين سلبية كاذبة أثناء العلاج الفعال للسل.

ثانيا. طريقة الخدش الجلدي Scratch skin test

ما زالت تستخدم هذه الطريقة في اختبارات التحسس تجاه حبوب الطلع، والأغذية ومختلف المستأرجات الأخرى allergins. يتم هذا الاختبار بإحداث صف من الخدوش على السطح الأمامي للذراع ـــ ويمكن استعمال الذراعين ـــ ثم يوضع على كل خدش نقطة من المحلول المحتوي على المادة الآرجة. يمكن اختبار عشرة مواد آرجة على الذراع الواحد، ولقد توفرت الآن عن طريق الكثير من شركات الأدوية محاليل لمختلف المواد الآرجة.

بعد وضع المحلول على الخدش، تقرأ النتيجة بعد فترة زمنية محددة ـــ التعليمات غالباً ما تصاحب مجموعات المواد الآرجة ـــ ويعتبر الجسم محسساً تجاه المادة الآرجة إذا حدث في موضع تطبيقها على الجلد، احمرار وتوذم وجسوء.

ثالثا. استخدام طريقة اللطخة الجلدية Patch skin test

هذه طريقة أخرى لاختبار تحسس الجلد نحو مستضد معين، فيمكن عمل اختبار السلين بهذه الطريقة بدلاً من الحقن داخل الأدمة، وذلك بوضع مادة (PPD) على قطعة من النشاف، وبعد تنظيف الجلد وتطهيره، توضع هذه اللطخة على سطحه، وتترك مدة 24 ساعة إلى 48 ساعة ثم تقرأ النتيجة بعد ذلك. وعلى هذا المبدأ نفسه، يمكن وضع أي مستضد آخر مثل مستضدات اللشمانيا، أو الجراثيم أو الأوالى Protozoa..الخ، ولكن غالباً ما تكون نتائج هذه الاختبارات أقل حساسية من تلك التي تستعمل الحقن داخل الأدمة.

اختبار المقايسة الأرجية الشعاعية

لقد سبق وذكرنا أن جزيء IgE له خاصية الاتحاد مع الأسسات basophils في الدم، ومع الخلايا البدينة Mast cells في الانسجة، يتم هذا الاتحاد على سطح هذه الخلايا عن طريق الشدفة الثابتة (Fc) لجزيء IgE، مع مستقبلات (Fc) على سطوح هذه الخلايا.

إذا دخلت المادة الأرجة النوعية لجزيء IgE، فإنها تتحد عند شدفة (Fab) لجزيء IgE، وذلك بتواسط عناصر المتممة، والتي تنشط، ونتيجة ذلك تحرض الخلايا البدينة والاسسات على إفراز مواد كيميائية حيوية مثل الهستامين، والانترليكينات interleukins ومركبات أخرى بادئة العملية الأرجية والالتهابية.

إن تأثير هذه التفاعلات على الإنسان الذي تعرض للمادة الآرجة تعتمد على نوع المادة الآرجة، وعلى مكان دخولها، وعلى مدى التفاعلات الحيوية التي تحدث نتيجة اتحاد المادة الآرجة بجزيئات IgE. وبشكل عام إذا كان مكان تأثير التفاعلات الأرجية على الشجرة القصبية في الرئة، تظاهرت على شكل ربو قصبي، إصابة الأنف تتظاهر على شكل زكام ورشح واحتقان، أما إذا كان التأثير على الجلد، فقد يتظاهر في أحد أشكال فرط التحسس.. الخ.

وحتى يمكن التعرف على المادة الآرجة، وذلك من أجل تدبير مثل هؤلاء المرضى سواء بإبعادهم عن المواد الآرجة، وخاصة إذا كانت مادة غذائية، أو بأحد إجراءات إزالة الحساسية desensitization، استعملت اختبارات التحسس الجلدية المختلفة، ولكن حديثاً تم وصف اختبارات على المصل للكشف عن الأضداد النوعية LgE لكثير من المواد الآرجة، وأعطيت هذه الطرق اسم (RAST) اختصارا Radio- Allergo- Sorbent Test.

مبدأ هذا الاختبار أن المادة الآرجة ـــ التي يراد الكشف عن أضدادها (IgE) من المصل ـــ تلصق على سطح وسط معين (مثل أنبوب بلاستيكي)، ثم توضع كمية معينة من مصل المريض، فإذا كان المصل يحتوي على الأضداد النوعية IgE للمادة الآرجة فإنه سيتحد معها على سطح الأنبوب، وحتى يمكن الكشف عن هذا IgE المتحد، تضاف أضداد للجزء الثابت Fc لجزيء IgE موسوم بمادة مشعة. فإذا كان هناك اتحاد لـــ IgE للمادة الآرجة على سطح الأنبوب فإنها ستقبط الأضداد الموسومة وبكمية تتناسب طرداً مع كمية IgE.

اهم مميزات اختبار المقايسة الارجية الشعاعية (RAST)

1. الاختبار كميٌ، حيث يقيس كمية الأضداد IgE النوعية تجاه مادة أرجية معينة.
2. أسهل وأقل خطورة من الاختبارات الجلدية.
3. يمكن إجراؤه على الأطفال أو المرضى غير المتعاونين.
4. يمكن إجراؤه على المرضى المصابين بآفات جلدية واسعة الانتشار.

رابعاً: قياس IgE الكلي

تبين من الشرح السابق أن اختبار RAST يجرى لعيار كمية IgE النوعية نحو مادة آرجة معينة. ولكن يطلب في الممارسة السريرية أحياناً قياس IgE الكليّ وفائدة هذا القياس أنه يمكن استخدمه لاختبار تقصي عام general screening للمرضى الذين يعانون من التأتب atopy. يمكن قياس IgE الكلى بالمصل بطرق مناعية كثيرة مثل الانتشار المناعي immunodiffusion أو المقايسة المناعية الشعاعية radioimmuno assay (RIA) أو الإليزا...الخ.

ولقد وجد أنه إذا كان مقدار IgE في مصل المريض أقل من 20 وحدة دولية/مل فإن ذلك كاف لنفي إصابة المريض بإحدى حالات التأتب، أما إذا كان العيار أكثر من 100 وحدة دولية/مل، فذلك يحبذ وجود التأتب، وبالطبع كلما ارتفع العيار كان ترجيح الإصابة أشد.

23

مسرد شرح مختصر لمعاني أهم المفردات المستعملة في علم المناعة

فقد المناعة المكتسبة (أو الثانوية)
Aquired (or secondary) immunodeficiency

هي الحالات التي تفقد فيها مناعة الجسم أو تصاب بأذية نتيجة لعوامل خارجية أومرض وليس بسبب وراثي.

مرض فقد المناعة المكتسب (الإيدز)
Aquired immunodeficiency Syndrome (AIDS)

تحدث هذه المتلازمة بسبب نوع خاص من الفيروسات التي تهاجم الخلايا اللمفاوية T4 وتعطلها.. وبالتالي تعطل أحد أهم الخلايا في الجهاز المناعي.

بروتينات الطور الحاد Acute phase proteins

هي مجموعة كبيرة من البروتينات الموجودة في المصل (غالباً بروتينات سكرية) مثل ألفا أنتي تربسين، والبروتين المتفاعل C (CRP)، وبعض مكونات $\alpha 2, \alpha 1$غلوبلين. هذه البروتينات تلعب دوراً هاماً في العمليات الالتهابية للجسم.

فقد الغاماغلوبلين بالدم Agammaglobulinemia

عدم وجود أو غياب الغاماغلوبلين في الدم سواء وراثياً أو بسبب مكتسب.

تراصّ Agglutination

هو تجمع أو تكدس بعض الجزيئات الصغيرة لتُكّون لزنة clumps أو تجمعات كبيرة يمكن مشاهدهًا مجهرياً أو عيانياً. فمثلاً جزيئات المستضدات في محلول، إذا أضيف إليها الأضداد النوعية، فإنها تحدث ترابطاً بين جزيئات المستضدات، وتحدث ظاهرة التراص (مثلاً تراص الكريات الحمراء إذا أضيف إليها الأضداد النوعية لها).

الرّاصات Agglutinins

هذا هو أحد أسماء الأضداد antibodies، فإذا كانت هذه الأضداد تحدث تراصاً للمستضدات أطلق عليها الراصات.

المُسترَصات Agglutinogens

الأسم القديم للمستضدات antigens

الأرجية Allergy

هي حالة من فرط التحسس تجاه مادة يطلق عليها المادة المؤرجة والتي إذا تعرض لها الجسم أدت الى تكوين نوع من الغلوبلينات المناعية (IgE). يتحد هذا الغلوبلين على سطوح الخلايا البدينة mast cells أوالأسسات Basophils. فإذا تعرض الجسم مرة أخرى لنفس المادة المؤرجة، اتحدت مع IgE، وأثارت إفراز مركبات كيميائية فعالة مثل الهستامين والليكوترينات الخ. وأدت إلى مظاهر خاصة يطلق عليها الحالة الأرجية.

اضداد اليلية Alloantibodies

مقطع (allo) هي سابقة تعني من نفس الفصيلة، وبالتالي فالأضداد الأليلية، هي أضداد تكونت نتيجة تعرض الجسم لمستضدات غريبة ولكن من نفس الفصيلة (مثلاً نقل كلية إنسان إلى إنسان آخر).

طعم أسوى (أليلى) Allograft

هو طعم أو غريسة من نفس الفصيلة.

استجابة ادكارية للاضداد Anamnestic antibody response

هو انتاج أضداد بسبب تنبيه خلايا الذاكرة memory cells نتيجة تعرض الجسم للمستضد للمرة الثانية.

تأق Anaphylaxis

هو نوع من فرط الحساسية العاجلة (النمط ا) والذي يتميز بتفاعلات موضعية مثل التوذم والاحمرار والشرى، أو تفاعلات جهازية مثل الجهاز التنفس كالربو أو جهاز الدوران كهبوط الضغط أو الجلد كالشرى.. الخ.

الاضداد Antibodies

هي مجموعة من الغلوبلينات المناعية التي تتكون في الجسم نتيجة تعرضه لتنبيه مستضدي.والأضداد موجودة في البلازما وسوائل الجسم الأخرى، وتفرز مع الدموع والحليب واللعاب والمفرزات المعدية المعوية... الخ.

انسمام الخلايا المتواسطة بالخلايا والمعتمدة على الاضداد
Antibody - dependent cell-mediated Cytotoxicity (ADCC)

هذا التعبير يستعمل كثيراً، يقصد به بعض الخلايا مثل الخلايا القاتلة Killer cells، وبعض الخلايا البلعمية، وبعض الخلايا البيضاء الأخرى، والتي تقضي على الأحياء الدقيقة المغلفة بالأضداد التي كونها الجسم ضد هذه الأحياء الدقيقة.

عيار الاضداد Antibody titer

هو قياس كمي لمقدار الأضداد في المصل. وتوجد طرق كثيرة للعيار، ولكن اشهرها طريقة تخفيف المصل المضاعف 1/20، 1/40، 1/80، 1/160 ...الخ، ويكون العيار هوالتخفيف النهائي الذي أدى إلى تراص المستضدات.

المستضد Antigen (immunogen)

هو المركب الذي بمقدوره أن يثير تصنيع أضداد في الجسم.

الأنتي ستربتوليزين Antistreptolysin O

هي أضداد تتكون في الجسم نتيجة تعرضه لمادة حالّة للدم تفرزها العقديات الفا تدعى هيموليزين O (hemolysin O).

التأتب (التفاعلات التأتبية) (Atopic reactions) Atopy

هي تفاعلات أرجية (أو تحسس) تحدث نتيجة تعرض الجسم لمادة قد تحسس لها في السابق، دخول هذه المادة للمرة الثانية سيؤدي إلى مظاهر جهازية وموضعية. من أمثلة الأمراض التأتبية؛ الربو القصبي، والتهاب الجيوب الأرجى allergic rhinitis، والتهاب الجلد التأتي atopic dermatitis.. الخ.

المناعة الذاتية Autoimmunity

هي حالة لا يستطيع فيها الجسم التعرف على بعض مستضداته الذاتية، وبالتالي يكون لها أضداداً، تتفاعل مع هذه المستضدات مؤدية إلى تفاعلات التهابية وتنكسية وتخريب للأنسجة مؤدية إلى مجموعة الأمراض التي تسمى أمراض المناعة الذاتية.

المقدرة على الارتباط Avidity

هي القوة التي يمكن للأضداد أن ترتبط بها مع مستضداتها.

متلازمة اللمفاويات العارية Bare lymphocyte Syndrome

هي متلازمة وراثية وصفت حديثاً، وتتميز هذه المتلازمة بغياب مستضدات معقدات التوافق النسيجي الكبرى (MHC class 2) من على سطح الخلايا اللمفاوية، هذا الغياب يؤدي إلى عدم مقدرة الخلايا العارضة للمستضدات Antigen presenting cells بأن تعرض هذه المستضدات للخلايا المناعية المختلفة وبالتالي يحدث خلل شديد في كلٍ من المناعة الخلطية والخلوية.

بروتينات بنس، جونز Bence Jones (BJ) proteins

هي بروتينات وحيدة النسيلة تفرز في معظم حالات ورم النقيوم المتعدد في البول.

الاستحالة الأرومية Blast transformation

هي تحول الخلية اللمفاوية بيتا B lymphocyte إلى خلية مصورية plasma cell.

مجموعة المتممة Compliment System

هي مجموعة من البروتينات (حوالي 15)، موجودة في البلازما، وتكون تحت الظروف العادية غير منشطة، حينما تنشط، تلعب دوراً أساسياً في مجال المناعة الطبيعية للجسم.

عناقيد التمايز (CD) Clusters OF Differention

هي مجموعة من البروتينات السكرية المتخصصة والتي تعمل كمستقبلات على الخلايا اللمفاوية، وقد أعطيت الرمز CD، وقد أعطيت أرقاماً مثل CD3,CD4,CD8...الخ، وكل واحدة من هذه تميز نوع خاص من الخلايا اللمفاوية.

المناعة المتواسطة بالخلايا Cell mediated immunity

لقد قسمت المناعة النوعية إلى مناعة خلطية humoral وفيها إذا تعرض الجسم لمستضد كون له عن طريق الخلايا اللمفاوية B، الأضداد النوعية لذلك المستضد. النوع الثاني هو المناعة المتواسطة بالخلايا، وفيها تعرّض المستضد للخلايا اللمفاوية T ينبهها، مما ينتج عن ذلك تمايز هذه الخلايا إلى مجموعة من الخلايا كل منها له وظيفة خاصة ضد هذا المستضد.

الانجذاب الكيميائي Chemotaxis

حينما تحدث أذية للأنسجة أو التهاب أو اتحاد مادة آرجة بالأضداد النوعية لها، تفرز مواد كيميائية فعالة في موضع تلك الحدثيات، هذه المركبات الكيميائية تجذب إليها البلعميات والخلايا البيضاء.

المعقدات المناعية الدوارة Circulating immune complexes

حينما تتحد الأضداد مع المستضدات في الدوران تكون معقدات، قد تترسب في الأنسجة المختلفة، متحدة مع عناصر المتممة، ومؤدية إلى مسلسل التهابي وأذية للأنسجة.

نسيله Clone

هي مجموعة من الخلايا انحدرت من خلية واحدة.

Complete antibodies

هذا اسم قديم كان يطلق على مجموعة الغلوبلينات المناعية M (IgM).

اختبار كومبس Coombs test

هذا هو الإسم القديم لاختبار أضداد الغلوبلين Antiglobulin test. القصد من هذا الاختبار هو إظهار الأضداد غير الراصة Non agglutinating antibodies والتي قد تتواجد بشكل طبيعي، فإذا اضفنا الغاماغلوبلين Anti-gamma globulin كونت جسوراً بين الأضداد غير الراصة وأحدثت تراصاً واضحاً.

خلايا T السامة للخلايا Cytotoxic T cells

هي تحت نوع Subset من خلايا T اللمفاوية والتي تعمل على قتل الخلايا الموجهة إليها (مثل الخلايا الورمية).

المقايسة المناعية الانظيمية
Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

هذه إحدى طرق المقايسات المناعية، والتي يوسم فيها المركب الذي سيظهر التفاعل بواسطة انظيم خاص.

الايبتوب (موضع اتحاد المستضد) Epitope

هو الجزء الخاص على جزىء المستضد الذي يتحد مع ضده الخاص.

شدفة اتحاد الأضداد Fab Fragment

إذا وضع على جزىء الغلوبلين المناعي IgG أنظيم البابين papain فإنه يقسم الجزىء الى ثلاثة شدف، إثنان يطلق عليهما Fab لأن هذه الشدف من الأضداد هي التي تتحد مع المستضد، أما الشدفة الثالثة فيطلق عليها الشدفة الثابتة Fc Fragment.

الشدفة الثابتة Fc Fragment

هذا الجزء من الأضداد لا يتحد مع المستضد ولكن يتحد مع مستقبلات على سطح الخلايا، وكذلك يتحد مع أحد عناصر المتممة Clq.

الراصات الحمية Febrile agglutinins

هي أضداد يمكن الكشف عنها في مصل المرضى الذين أصيبوا بأمراض حمية مثل المالطية والحمى التيفية وذلك بوضع مصل المرضى على الجراثيم الممرضة فتحدث تراصاً لهذه الجراثيم.

تنَدُف Flocculation

هوتجمع أوتكدس لجزيئات صغيرة لتكون كتلاً يمكن ملاحظتها بالعين المجردة.

أضداد فورسمان Forssman antibodies

هي مجموعة من الأضداد المتغايرة heterophil والتي تنتج استجابة لمستضد معين، ورغم ذلك فهي تتفاعل مع مستضات على خلايا من فصائل مختلفة.

داء تأثير الغريسة على الثوى Graft - versus host disease

هوتأثير عاصف ينتج من الغريسة ضد الثوى، وذلك بتأثير الخلايا اللمفاوية المحسسة Sensitized lymphocytes الموجودة في الغريسة ــــ خاصة في نقل نقي العظام ــــ فتؤدي إلى تأثير شديد الأذية للجسم الذي نقل إليه نقي العظام قد ينتهي بالوفاة.

الناشبة Hapten

هي جزيء كيميائي لا يستطيع أن يكون وحدة أضداداً، ولكن إذا اتحد مع جزيء آخر، وحقن في الجسم تكون أضداد نوعية لهذه الناشبة.

الخلايا المساعدة Helper cells (T4 or CD4)

هي تحت نوع من الخلايا اللمفاوية T، وتلعب دورا أساسيا في العملية المناعية.

تراص دموي Hemagglutination

هي إحدى التقنيات المخبرية للكشف عن وجود الأضداد، وذلك بإحداث تراص للكريات الحمراء المغلفة بالمستضدات الخاصة بهذه الأضداد.

مستضدات التوافق النسيجي Histocompatibility antigen

هي مستضدات موجودة على سطح الخلايا الدموية والخلايا الأخرى، والتي تحرض تكوين أضداد إذا نقلت هذه الخلايا إلى مضيف مختلف جينياً genetically different ومن نفس الفصيلة.

المناعة الخلطية Humoral immunity

هي أحد نوعي المناعة النوعية، والتي تتميز بتكوين أضداد إذا تعرض الجسم إلى مستضد غريب عنه.

هجينوم Hibridoma

تكوين خط خلوي Cell line ينحدر من إتحاد خليتين، إحداهما خلية بلازمية plasma cell مع خلية أخرى ـــ هذا التكاثر الخلوي يبقى إلى الأبد، ويستغل من تكوين الأضداد الأحادية النسيلة.

تثبيط المناعة Immunosuppretion

هوتثبيط للمناعة النوعية باستعمال أدوية أومواد كيميائية أووسائل أخرى.

الانترفيرون Interferon

مركب كيميائي حيوى فعال ضد الفيروسات

الانترليكونات Interleukins

هي مجموعة كبيرة من المواد الكيميائية التي تفرزها الخلايا المناعية، والتي يلعب كل واحد منها دوراً في العملية المناعية، وقد أعطيت أرقاماً IL1 , IL2 , IL3... الخ.

فترة التلكؤ Lag period

هي تلك الفترة بين تعرض الجسم لمستضد، وظهور الاستجابة المناعية، أي ظهور الأضداد في المصل.

الليكوترينات Leukotrines

هي مجموعة من المواد الكيميائية الحيوية، غالباً مستقلبات للحمض الدهني أراشيدونك arachidonic acid، والتي تمتلك مفعول حيوي هام في العملية الالتهابية.

ربيطة (جمع روابط) Ligand

هو جزيء يربط ما بين جزئيين آخرين.

حل أو انحلال lyses

هو خروج لا رجوع لمحتويات الخلية حينما تهاجم غشاء الجراثيم، وبالتالي قتلها.

الليزوزيم lysozyme

هوأنظيم يفرز من البلاعم الكبيرة macrophage ويهاجم غشاء خلايا الجراثيم فيسبب انحلالها.

الغلوبلين الكبرى Macroglobulin

هوبروتين (غلوبلين) ذو وزن جزيئي مرتفع.

بلاعم Macrophages

هي خلايا وحيدة النواه لها المقدرة على البلعمة، وهي إما تكون متجولة في الدم، أو بلاعم ثابتة في الأنسجة، تحدث هذه الخلايا بعد بلعمة الأجسام الغريبة عمليات مختلفة تهيء فيها المستضدات، ثم تعرضها على سطحها لخلايا T.

الخلايا البدينة Mast cell

هي خلايا كبيرة موجودة في النُسُج، ويحتوي هيولها على حبيبات قاعدية basic granules، ويلتصق على سطحها IgE، فإذا تعرضت هذه الخلايا للمادة الآرجة النوعية لـ IgE تفاعلت معها، ونتيجة ذلك تسرب مركبات حيوية فعالة من هذه الخلايا محدثة حالة فرط التحسس.

خلايا الذاكرة Memory cells

هي أحد أنواع الخلايا اللمفاوية بيتا، والتي لها المقدرة أن تحتفظ في ذاكرتها أي تعرض مسبق لنوع معين من المستضد.

مساعد على الانقسام Mitogen

أي مركب ينشط أو يساعد على انقسام الخلايا.

اضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies

عبارة عن أضداد نقية جداً، أصبح في الإمكان تحضيرها الآن عن طريق تكوين الهجينوم hibridoma

النقيوم المتعدد Multiple Myeloma

هوورم خبيث أصاب الخلايا البلازمية plasma cell.

البيروكسداز النقوي Myeloperoxidase

هو أحد الأنظيمات الهام في عملية البلعمة.

الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer cells

كانت تسمى سابقاً خلايا نَلْ Null cells، وهي جمهرة من الخلايا اللمفاوية المتخصصة، تنتج هذه الخلايا الكثير من المواد الفعالة حيوياً مثل الانترفيرون والانترليكونات.. الخ.

تكون الورم Oncogenesis

هي جميع الحدثيات التي تتم في أثناء تحول الخلية إلى خلية ورمية.

الطهاية Opsonization

حينما يتحد عنصر المتممة C3b بأحد الجسيمات، فإنه يؤهب التصاق الخلايا البلعمية إلى هذا الجسيم، وإذا وجد الضد النوعي لهذا الجسيم يحدث تعضيد لهذه العملية.

بلعمية (جمع بلعميات) Phagocytes

أي خلية لها المقدرة على ابتلاع وتحطيم الجسيمات الغريبة عن الجسم مثل الجراثيم.

البلعمة Phagocytosis

هي إحدى طرق العمليات الوقائية في الجسم، وفيها تستطيع بعض الخلايا المتخصصة مثل العدلات neutrophils والبلاعم macrophage أن تلتهم وتحطم كل الجسيمات الغريبة عن الجسم.

حويصلة البلعمة Phagosome

هي حويصلة vesicle في داخل الخلية البلعمية تحتوي على الجسيم المبلعم مختلطاً بالمواد التي ستؤدي إلى هضمه.

الراصات الدموية الفيتولية Phytohemagglutinin

هي مواد خاصة من مجموعة الليكتينات Lectins المستخلصة من بعض النباتات، ولها المقدرة على إحداث تراص للكريات الحمراء.

استجابة الأضداد الأولية Primary antibody response

هي استجابة الجسم المناعية للتعرض لمستضد ما لأول مرة، فإذا ما تعرض مرة ثانية بعد فترة أطلق عليها الاستجابة الثانوية.

ظاهرة قبل المنطقة Prozone phenomenon

إذا أعطت الاختبارات المصلية سلبية كاذبة وذلك بسبب وجود أضداد من المصل بكمية كبيرة، ومن أجل ذلك يجب تخفيف المصل قبل إجراء التجربة.

ظاهرة بعد المنطقة Postzone phenomenon

إذا أعطت الاختبارات المصلية سلبية كاذبة وذلك بسبب وجود مستضدات بكمية كبيرة.

المقايسة المناعية الشعاعية Rdio-immuno Assay (RIA)

تستخدم هذه المقايسة مبدأ اتحاد الأضداد مع المستضات، ويكون أحدهما موسوماً بمادة مشعة حتى يمكن عيارها عن طريق جهاز عداد غاما.

انقلاب التفاعل المصلي Seroconversion

إذا أجرى تفاعل مصلي لكشف عن أضداد أحد أنواع الجراثيم مثلاً ــ (الكشف عن أضداد البروسيلة) ــ وكان الاختبار سلبياً، ثم أجرى بعد فترة وجيزة وأصبح ايجابياً سميت هذه الحالة انقلاب التفاعل المصلي.

داء المصل Serum sickness

هي حالة من التحسس المفرط بعد أخذ جرعة كبيرة من مصل حيوان من فصيلة أخرى.

طريقة سازرن التحليلية Southern blot Analysis

هي إحدى التقنيات المخبرية التي يمكن بها فصل جزيئات مختلفة الوزن الجزيئي.

الخلايا اللمفاوية التائية T lymphocytes

هي نوع من أنواع الخلايا التي تمايزت داخل التوتة الى تحت أنواع مختلفة لكل منها وظيفة خاصة، وهي المسؤولة عن المناعة الخلوية.

الذأب الحمامي المجموعي Systemic Lupus Erythematosus

هو مرض مناعي ذاتي، له مظاهر متعددة، ويصيب جميع أجهزة الجسم، وهو أحد أهم الأمراض التي درست كمثال على أمراض المناعة الذاتية.

الناحية (الجزء) المتغيرة Variable region

في جزىء الغلوبلين يوجد ناحيتان إحداهما ثابتة Constant region فهي لا تتغير في جميع جزيئات الغلوبلين المناعة، أما الناحية الأخرى فتتغير حسب نوع المستضد الذي نبهّ تكوين الضد. هذه الناحية المتغيرة من الأضداد هي التي تتحد مع جزىء المستضد النوعي لها.

اختبار وازرمان Wasserman test

هو أحد الاختبارات المصلية، الذي يعتمد على تثبيت المتممة، والذي يستغل في الكشف عن الداء الافرنجي، ولصعوبته لم يعد يستعمل الآن.

24

فوائد التقنيات المخبرية المعتمدة على الكيمياء الحيوية للحموض النووية في الممارسة الطبية

في هذه المقالة سيقتصر حديثنا عن استعمال مسابر الدنا (DNA Probes) وكذلك تفاعل البوليمراز السلسلي (PCR) في بعض التطبيقات العملية الأكثر شيوعاً في مناطقنا، أو التي ستلقي بثقلها على العمل المخبري -إن لم يكن حالياً- ففي المستقبل القريب جداً.

قبل عام 1985 لم يكن أحد يسمع عن (PCR) اللهم إلا في دوائر البحث العلمي وعلى أضيق نطاق، ولكن في أيامنا هذه، وفي البلاد المتطورة، بل ربما بعد سنوات قليلة في بلادنا النامية، يوصف المخبر الذي لا يحتوي على جهاز (PCR) كمكتب تجاري متوسط أو كبير لا يحتوي على آلة نسخ (Photocopier)، والحقيقة يمكن القول بأن جهاز (PCR) ما هو إلا آلة للنسخ، وباختصار شديد يمكنها أن تنسخ شدفة من الدنا، وبشكل آلي، إلى ملايين من النسخ في زمن قياسي لا يتعدى ثلاث ساعات.

ومن الجدير بالذكر، كانت تقنيات (PCR) تستخدم في التسعينات من القرن العشرين كاختبارات استقصائية متممة للاستقصاءات المخبرية الموجودة، ولكن في نهاية القرن العشرين بدأت تقنيات (PCR) تحل محل تقنيات كثيرة أخرى لأنها أثبتت فعالية أكبر ودقة أحسن، ثم تطورت الأمور إلى اعتبارها في بعض الحالات وسيلة ليس لها بديل آخر، وفي مطلع القرن الواحد والعشرين بعد إتمام سَلْسَلَة الجينوم البشري، أصبح ينظر إلى كامل

هذا القرن بأنه قرن الجينوميات (Genomics)[1] والبروتيوميات (Proteomics)[**] وسيكون لمسابر الدنا وتفاعل البوليميراز السلسلي دوراً أساسياً في كل هذه الثورة المعلوماتية.

إن الاستخدامات التي تعتمد على تقنيات تحليل الأحماض النووية في المجال الطبي وفي مخابر التحاليل الطبية، وخاصة ما يتعلق منها بمسابر الدنا وتفاعل البوليميراز السلسلي (PCR) ضخمة جداً ومتشعبة، لا يمكن حصرها في مقال، ولا حتى في مجلد كامل. وبالرغم من ذلك فسنقصر الحديث عن مجالات ثلاث فقط، بدأت استخداماتها تُثَبِّت أقدامها في العمل المخبري وهي الاستخدامات في المجالات التالية:

1. تشخيص بعض الأمراض الخمجية.
2. تشخيص بعض الأمراض الوراثية.
3. استخدامها في اختبارات التوافق النسيجي Tissue typing.

ولن نتطرق في سردنا حول هذه المواضيع إلى التفاصيل التقنية للاختبارات، ولكن سنحاول أن نلقي بعض الضوء على محاسن ومساوئ الاختبارات المستعملة، ومتى تطلب هذه الاختبارات، ودلالاتها.

إن أجهزة (PCR) غالية الثمن، وتكلفة المواد كبيرة، وبالتالي فقد تكون أسعار التحاليل كبيرة، ولكن هذا ما يحدث دائماً بالنسبة للتقنيات الجديدة. ولكن من المتوقع أنه مع شيوع استعمال هذه الأنواع من الاختبارات، ستنخفض التكلفة جداً، بل ستتحسن أنواع الأجهزة وأنواع المجموعات القياسية.

أولاً: استعمال مسابر الدنا DNA Probes وتفاعل البوليميراز السلسلي (PCR) في تشخيص الأمراض الخمجية

بالنسبة لتشخيص الأمراض الخمجية (سواء الجرثومية أو الفيروسية أو غير ذلك) كنا في الماضي نحاول أن نكشف عن الأجسام المضادة التي تشير إلى وجود هذه الأحياء الدقيقة فعلاً، أو تدل على دخولها إلى الجسم في وقت ما.. وكانت الإمكانيات المتاحة لعزل

---

[1] الجينوميات: هي كل العلوم المتعلقة بالجينوم، وسلسلة النوكليوتيدات.

[**] البروتيوميات: هي كل العلوم المتعلقة بسلسلة الأحماض الأمينية في البروتينات.

الكائن الحي نفسه صعبة وأحياناً مستحيلة، إما لصعوبة زرع هذه الكائنات الحية مثل الفيروسات، أو لوجودها بكميات أقل بكثير مما يتيح عزلها بوسيلة أو أخرى، ولكن الطرق الحديثة حلّت تلك الإشكالية، وأصبحنا الآن بدل أن نكشف عن الأضداد نتّجه نحو المستضدات، أو نحو الكائن الحي نفسه.

وسنكتفي بإعطاء فكرة عن استخدام تقنيات التضخيم وخاصة (PCR) في الكشف عن فيروس نقص المناعة المكتسب (AIDS) وفيروس التهاب الكبد الإنتاني من النمط C (HCV) وما ينطبق على هذه الفيروسات ينطبق على الفيروسات الأخرى، والشركات المصنعة لمجموعات هذه التحاليل تخرج يومياً بمجموعة جديدة للكشف عن الفيروسات. أما فيما يتعلق بالخمج الجرثومي، فسنعطي مثلاً واحداً هو الخمج بعصيات السل.

متلازمة نقص المناعة المكتسبة

تحدث هذه المتلازمة نتيجة الإصابة بأحد الفيروسات من المجموعة القهقرية Retro viruses ويتكون الفيروس من غلاف شحمي يوجد في داخله نوكلوتيد أسطواني، يحتوي على لب بروتيني، والجينوم الرناوي Genomic RNA وأنظيم الترنسكريبتاز. يوجد أنماط مختلفة من هذه المجموعة من الفيروسات، بينها فوارق بسيطة، ولكن أهم نوعين هما HIV I، HIV II.. حينما يدخل الفيروس في الخلايا اللمفاوية المساعدة (T4)، يقوم أُنظيم الترنسكريبتاز -(الانتساخ العكوس)- بنسخ جينوم الرنا الفيروسي، ويحوله إلى جينومٍ من الدنا، ومن ثم تندمج ضمن جينوم الخلية (T4) للإنسان المخموج، ويبقى هناك كامناً إلى أن يحدث تنبيه للخلية (T4) بعد فترة زمنية مختلفة قد تطول إلى عدة سنوات، فتبدأ في نسخ فيروسات (HIV) وتتحطم الخلية لتخرج الفيروسات، وتغزوا خلايا جديدة.

الاستقصاءات

الكشف عن الأضداد

الاختبارات التي يعتمد عليها استقصاء الإصابة بالفيروس اعتمدت بشكل أساسي حتى يومنا هذا على الكشف عن أضداد الفيروس في المصل، وأهم الطرق المستخدمة هي المعتمدة على مبدأ الإليزا.

مساوئ الاختبار

1. لا تبدأ الأضداد في التكون عند المصاب إلا بعد فترة تتراوح بين 4-12 أسبوعاً*.
2. لا فائدة في تعيين نوع الأضداد (IgG, IgM) في معرفة فيما إذا كانت الإصابة حديثة أم قديمة.
3. تمر الأضداد عبر المشيمة إلى الطفل من الأم المصابة، وبالتالي تسبب مشكلة في تشخيص إصابة الوليد.
4. يوجد تصالب ما بين أضداد HIV وأضداد أخرى مما قد يعطي إيجابية كاذبة.

من أجل ذلك كان لا بد لكل الحالات التي تعطي إيجابية عن طريق المسح الاستقصائي بالإليزا، أن تؤخذ عينات منهم وإجراء فحوص تأكيدية، وتشمل:

آ– استعمال اختبار لطاخة ويسترن Western blotting (وهنا تختلف قراءة النتائج حسب تعاليم كل منظمة دولية (NIH, FAD, WHO,...)).

ب– عزل الفيروسات في مزرعة من الخلايا اللمفاوية، ولكن هذه التقنية صعبة الإجراء، تحتاج إلى وقت طويل، وتكلفة عالية جداً، وتحتاج إلى خبرات خاصة جداً.

تقييم النتائج HIV I حسب طريقة لطاخة ويسترن

- منظمة الصحة العالمية WHO: على الأقل خطين 2 bands من منطقة المحفظة (gp41, gp120, gp160).
- منظمة الغذاء والأدوية FDA: لا بد من وجود الخطوط التالية (gp120/160, gp41, p31, p24).
- معهد القومي الصحة NIH: خطين اثنين gp41, p24.

الكشف عن الفيروس نفسه

حديثاً ومع مقدرة صنع مسابر للدنا واستعمال تفاعل البوليميراز السلسلي (PCR) أصبح بالإمكان الكشف المباشر عن فيروس HIV.

* وبالتالي يكون الاختبار سلبي في المرحلة الحادة من الإصابة وكذلك أثناء فترة الحضانة بمعنى آخر بعض الاختبارات سلبية كاذبة.

لقد سبق وذكرنا أن الفيروس يدخل الخلايا التائية (T4) ويتحول عن طريق الترنسكريبتاز العكوس إلى دنا، يغرز نفسه في جينوم الخلية (T4) وحتى يمكن إجراء هذا الاختبار تحصد harvested الخلايا اللمفاوية بطريقة خاصة من دم المريض، وتحطم للحصول على ما فيها من دنا، تضخم كمية الدنا عن طريق PCR وفي نهاية العملية يمكن الحصول على حوالي نصف ميلي غرام من الدنا (وهذا يقدر بحوالي مليون ضعف الكمية التي بدأنا بها) يضاف المسبار الخاص بالفيروس والذي يوسم بمادة مشعة أو مادة تألقية حتى تبين وجود الاتحاد بين المسبار والفيروس إن كان موجودا.

فوائد PCR في هذا الاستقصاء

1. هذه التقنية تكشف وجود دنا الفيروس (وبالتالي وجود الفيروس) وليس مجرد وجود الأضداد.
2. يمكن أن يكشف الإصابة في الفترات الحادة وفي فترة الحضانة.
3. يمكن تشخيص الإصابة في الولدان.
4. أمكن الآن تعيين مقدار RNA الفيروسي الموجودة في الدم، ما يطلق عليه الحمل الفيروسي Viral load عن طريق PCR وقد وجد أن لذلك أهمية في تقييم الإصابة والإنذار والعلاج:
   (1) خطورة تقدم المرض Progression إذا زادت نسخ RNA الفيروسي عن 100 ألف نسخة/مل وهذه الخطورة تكون أكثر بعشرة أضعاف إذا كان عدد النسخ 10 آلاف/مل وأقل من 100 ألف.
   (2) لا يحدث تقدم للمرض إذا كان عدد النسخ أقل من 10 آلاف/مل.
   (3) لا يحتاج المريض إلى علاج إذا كانت عدد النسخ أقل من 10 آلاف/مل.
   (4) لا بد من بدء المعالجة إذا تراوح عدد النسخ بين 50 ألف-100 ألف/مل.

مساوئ هذا الاستقصاء

1. مشاكل PCR بشكل عام.
2. حتى الآن ما زالت تكلفة الاختبار عالية وبالتالي لا يمكن استعمالها في المسوح الوبائية العامة في الوقت الحالي.

التهاب الكبد الإنتاني بالفيروس C Viral Hepatitis C

الفيروس C هو أحد الفيروسات الرناوية (RNA virus) والإصابة به تسبب التهاب الكبد الحاد والمزمن. بعد دخول الفيروس تمر فترة حضانة تتراوح بين 6-8 أسابيع وبعدها تظهر الأعراض بشكل مخاتل. ويظهر اليرقان في ربع الحالات فقط ونادراً ما يحدث التهاب كبد صاعق بهذا الفيروس. 80% من المصابين يتحولون إلى الأزمان ويقدر أن 1% من سكان العالم لديهم الالتهاب المزمن بفيروس HCV.

يوجد من الفيروس على الأقل 6 أنماط جينية (6 geno types) وكل نمط له تحت أنماط (Subtypes) هذا التمايز له أهمية في:

1. معرفة الأنواع التي تصيب السكان حسب العرق والمناطق الجغرافية (أمريكا نمط 3a، في اليابان وتايوان 1b ,2a ,2b، في مناطق الشرق الأوسط نمط 4، وجنوب أفريقيا 5a الخ...).
2. تعتمد الاستجابة على العلاج بالإنتروفيرون عن النمط (النمط 1 استجابة سيئة، والنمط 2 و3 استجابة جيدة).
3. إنذار المرض (النمط 1 يصاب بتشمع الكبد أكثر من النمط 2).
4. هناك ثلاث تعاريف سريرية هامة بالنسبة للإصابة بالفيروس وبالتالي الاستقصاءات المخبرية بأنواعها المختلفة ومن ثم العلاج والمسار والإنذار:
5. الخمج الحاد acute infection –الأضداد موجودة والفيروس موجود في الشهور الستة الأولى من الإصابة أو قبل ذلك.
6. الخمج المزمن chronic infection –إذا مر 12 شهر تقريباً على المريض وأظهر PCR أنه ما زال إيجابياً لوجود فيروسات.
7. الخمج الماضي Past infection –عادة بعد ستة شهور يختفي الفيروس من الدم وتبقى الأضداد Anti HCV.

الاستقصاءات المخبرية

آ- الكشف عن الأضداد

الكشف عن الأضداد في مصل المصاب، وتعتمد على كثير من الاختبارات المناعية ولكن أهمها اختبارات الإليزا، وبسبب مشاكل كثيرة -ليس هنا مجال ذكرها- مرت المجموعات القياسية إلى عدة أجيال، حالياً يستعمل الجيل الثالث المتوفر منذ عام 1995 حيث يعطي حساسية أكبر Sensitivity ونوعية Specificity أحسن.

مساوئ الاختبارات:

1. تظهر الأضداد بعد 2-3 شهور من دخول الفيروس (أي تقريباً بعد ظهور الأعراض) وبالتالي يكون الاختبار سلبي في فترة الحضانة.
2. قد يعطي سلبية حتى بعد فترة الحضانة (الخمج الحاد أو المزمن أو الماضي) في الأفراد الذين لديهم نقص مناعة (متلازمة نقص المناعة الوراثية) أو المكتسبة HIV، وكذلك المرضى المثبطين مناعياً (سلبية كاذبة).
3. تنتقل الأضداد عبر المشيمة وبالتالي قد تعطي إيجابية كاذبة لدى الوليد.
4. قد توجد بعض الحالات الإيجابية الكاذبة (لم يدخل الفيروس إلى الجسم) وخاصة إذا كان هناك ارتفاع للغلوبيولينات المناعية لأي سبب (مثل Paraproteinemia).
5. لا تفرق هذه الاختبارات بين الخمج الماضي الذي شفي (لا يوجد فيروسات بالجسم)، وبين الخمج الحاد والمزمن (وجود فيروسات بالجسم).
6. لا تفرق هذه الاختبارات بين الخمج الحاد والمزمن حتى بقياس الأضداد من النوع IgG وIgM، لأن أضداد IgM موجودة في حوالي 80% من الحالات المزمنة.

محاسن الاختبار:

1. سهولة التقنية وأتمتتها، وبالتالي يمكن استعمالها في المسوح الوبائية مثل بنوك الدم.
2. التكلفة منخفضة.
3. لا تحتاج إلى خبرات خاصة.

ب- اختبارات اللطاخة المناعية Immunobolt

مثل اختبارات الريبا RIBA واختبارات لطاخة ويسترن:

الاختبار الأكثر استعمالاً هو قياس اللطاخة المناعية التأشيبة (RIBA) Recombinant immunobolt assay، وتستخدم هذه التقنية لإثبات مصداقية نتيجة إيجابية AntiHCV المجراة بالإليزا، كما تستخدم أيضاً لمعرفة مقدار الاستجابة المناعية للجسم نحو الخمج بالفيروس، وذلك حسب عدد الخطوط التي تظهر. والفرق بين لطاخة ويسترن والريبا، أنه يُجري رحلان كهربائي أولاً في حالة لطاخة ويسترن، وتجري الريبا بدون ذلك.

سيئات هذه التقنيات:

1. مثل الإليزا لا تفرق بين الخمج الحاد والمزمن والخمج الماضي الذي شفي.
2. تظهر خطوط bands فرادية أحياناً غير نوعية مما يصعب إعطاء دلالات لها.

ج. اختبارات PCR

محاسن هذه التقنية

1. هي الوسيلة الوحيدة لمعرفة وجود الفيروس مباشرة (الخمج الحاد أو المزمن).
2. هي الوسيلة الوحيدة لتأكيد خمج ماضٍ (إيجابية أضداد الفيروس AntiHCV) وسلبية وجود الفيروس.
3. تشخيص خمج حديث في فترة الحضانة قبل ظهور الأضداد في الدم.
4. التأكد من دلالات بعض الاختبارات المناعية المشكوك فيها أو التي يصعب إعطاء دلالات لها.
5. تحديد ما إذا كان المصاب بالفيروس في حاجة إلى العلاج، والتحكم في مناظرة ومسار العلاج.
6. يعتبر الاختبار المرجع Reference test لكل المقياسات المتعددة للكشف عن فيروس HCV.
7. هناك طرق لمعرفة النمط الجيني HCV باستعمال Primers نوعية للنمط الجيني أثناء إجراء PCR أو عن طريق سلسلة نواتج PCR.

استطباب العلاج بالإنترفيرون ومُناطرة Monitoring ومتابعة العلاج

العوامل المساعدة على نجاح العلاج بالإنترفيرون

1. السن المبكرة والجنس الأنثوي.
2. إذا كانت فترة الإصابة بالخمج قصيرة، وبُدئ العلاج مبكراً.
3. الإصابة الكبدية عن طريق التحاليل المخبرية طبيعية أو مختلة بشكل معتدل.
4. الحمل الفيروسي Viral load غير كبير (أهمية PCR).
5. إذا كان النمط الجيني من النوعين 2 و3.

مناطرة ومتابعة العلاج بالإنترفيرون (أهمية PCR)

1. إذا لم يتم التخلص من HCV-RNA (عن طريق القياس PCR) في مدى شهرين من العلاج، يطلق على هذا المريض، غير مجاوب Non-responder ويعتبر العلاج قد فشل، ويستحسن عدم المتابعة.
2. إن هدف العلاج هو التخلص الكامل من HCV-RNA، ويعتبر التجاوب كاملاً إذا أجري PCR بعد 6 أو 12 شهراً و لم يظهر HCV-RNA.

الكشف عن عصيات كوخ

التشخيص المخبري:

- **الفحص المباشر:**

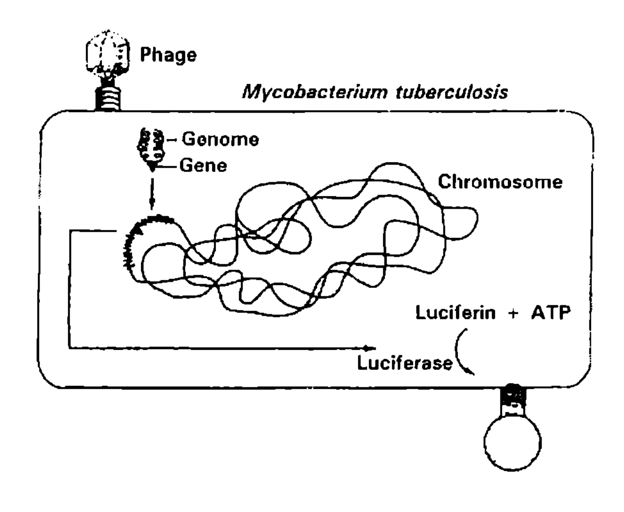
اعتمد التشخيص المخبري لعصيات كوخ على الكشف المباشر بعمل مسحات للعينات، وصباغتها بملون زيل-نيلسون، أو صبغات تألقية أخرى.. ولكن قد يكون عدد الجراثيم في العينة قليل جداً، بحيث لا تنفع فيها هذا النوع من الكشف المباشر، مثل عينات البول وسائل النخاع الشوكي، وسائل الجنب...الخ. مما يستوجب زرع هذه العينات على أوساط خاصة، ولكن مشكلة تلك العصيات أنها بطيئة النمو جداً، ويحتاج الأمر إلى عدة أسابيع حتى تنمو المستعمرات، وهذا يُفوِّت فرصة هامة جداً في معالجة الحالة في بدايتها، وخاصة في الأخماج التي تصيب الأماكن الحساسة مثل التهاب السحايا.

- **طريقة الليوسيفيراز:**

ابتكرت بعد ذلك طريقة تختصر الوقت إلى عدة أيام فقط، وتعتمد على آليات الحمض النووي، وأطلق عليها تفاعل الليوسيفيراز Luciferase. والليوسيفيراز هو أنظيم يؤخذ من حشرة تسمى "الحباحب Firefly" إذا وضع على مادة الليوسيفيرين حللها ونتج عن ذلك ضوء لمعاني Luminescence.

مبدأ التجربة يعتمد على أن جين أنظيم الليوسيفيراز يغرز في جينوم فيروس نوعي لغزو عصية كوخ (عاثيات الجراثيم) Bacteriophage بوساطة الهندسة الوراثية. إذا وضع هذا الفيروس في وسط يحتوي على عصية كوخ، استطاع أن يدخل إلى العصية، ويغرز نفسه ضمن جينومها، فإذا وضع في الوسط مادة الليوسيفيرين وATP حلل الأنظيم مادة الليوسيفيرين مخرجاً نوعاً من اللمعان، يمكن استشعاره وقياسه عن طريق جهاز مقياس اللمعان Luminescence meter. هذه الطريقة لا تكتشف إلا عن العصيات الحية، ومن أجل ذلك يمكن استعمالها في اختبارات التحسس لأدوية السل.

تزرع العصيات في الأوساط المناسبة، مع إضافة الدواء المراد اختباره، ثم تجري التجربة كما شرح أعلاه، فإذا ظهر الومضان، كان ذلك دليلاً على أن العصيات حية، و لم يقتلها الدواء المستعمل، وبالتالي فهي غير حساسة لهذا الدواء.



الشكل (15)

- **استعمال تفاعل البوليميراز السلسلي (PCR):**

لقد أُنتجت مجموعات للكشف عن عصبة كوخ في سوائل الجسم المختلفة عن طريق PCR، وخاصة إذا كانت الأعداد أقل من أن تكشف عنها الفحوص المباشرة، وأحياناً لا تظهر حتى بالزرع على الأوساط الخاصة أو ربما يتطلب الأمر عدم الانتظار لتكوين المستعمرات بالزرع.

عيوب استخدام (PCR) في هذه الحالات، تشمل المشاكل العامة لـــ PCR والمشكلة الهامة الأخرى هي أن هذه التقنية لا تفرق إن كانت العصية حية أم ميتة.

25

استخدام الكيمياء الحيوية للحموض النووية في الأمراض الوراثية

في الماضي كانت معظم الأمراض الوراثية لا تشخص إلا اعتماداً على بعض المظاهر السريرية، واعتمد التشخيص المخبري على بعض التغيرات التي قد يحدثها المرض الوراثي في الدم. وأحياناً كانت بعض التحاليل التي تبين تغيرات الكروموزومات من ناحية العدد في تعيين الأساس الجيني لمعظم الأمراض الوراثية الهامة. وهذا طور جداً علوم الوراثيات الطبية، فهناك إمكانية الآن للتوصل إلى:

- كشف الأساس الجيني للمرض الوراثي عند الكاهل، ومعرفة الحاملين والمصابين ومن ثم إعطاء المشورة الوراثية الصحيحة Counselling.
- يمكن الكشف عن الأمراض الوراثية حتى قبل ظهور الأعراض والعلامات.
- يمكن الكشف عن الأمراض الوراثية عند الجنين أثناء الحمل، أو في حديثي الولادة.
- يساعد في المعالجات الجينية (وهي في بدايات تجاربها الآن).

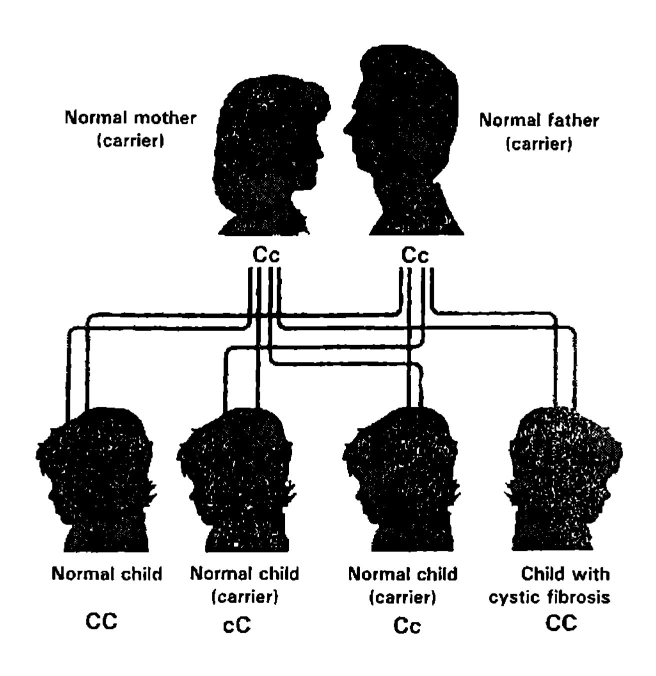
في الصفحات القادمة سنعطي مثلين لاستعمال تقنيات الحموض النووية في الكشف عن مرضين من الأمراض الوراثية، وما يقال عن هذين المرضين يمكن تطبيقه على مئات من الأمثلة الأخرى. المرض الأول هو التليف الكيسي cystic fibrosis، والمرض الثاني هو داء هنتنجتون Huntington's disese.

التليف الكيسي للرئة

هو مرض وراثي بسبب وجود جين مغاير Variant Gene مسؤول عن تكوين بروتين يجعل المخاط سميكاً بشكل غير طبيعي، فيلتصق بالأغشية المخاطية للسبيل التنفسي ويسبب انسداداً لهذه الطرق. يُبلّغ عن 30.000 حالة مصابة بهذا المرض في الولايات المتحدة الأمريكية سنوياً.

لقد تم التعرف على الجين المغاير المسؤول عن التليف الكيسي سنة 1989، وبعد فترة وجيزة استطاع الباحثون إنتاج نسخ من مسابر الدنا للجين السليم والجين المغاير.

الوراثة في هذا المرض وراثة متنحية Recessive، بمعنى أن المرض لا يظهر عند المصاب إلا إذا كان لديه جينين مغايرين (2 Variant genes)، وجود جين مغاير واحد لا يسبب المرض ويكون صاحبه سليماً سريرياً ولكنه حامل لخلة المرض Carrier.



الشكل (16)

يظهر الشكل (2) أن زواج رجل حامل مع امرأة حاملة يؤدي إلى كون ربع النسل سليماً وربع النسل مصاباً بالمرض، والنصف يكون حاملاً.

التشخيص المخبري

التحاليل الكيميائية

في السابق كان التشخيص المخبري يعتمد على قياس الشوارد وخاصة الكلور في العرق، ولكن هذا الاختبار غير حساس وغير نوعي، بجانب ذلك لا يستطيع أن يعين الحامل Carrier وبالتالي المشورة الوراثية تكون غير ممكنة.

الاستقصاءات المعتمدة على الحموض النووية

أصبح الآن بالإمكان التشخيص الجيني لهذه الحالات وذلك باستعمال PCR، واستخدام مسبار الدنا الخاص بالجين المغاير. تؤخذ بعض خلايا المريض، ويستخرج الدنا من الأنوية، حتى نحصل على كمية كافية لإجراء التحليل، تجري عملية تضخيم Amplification عن طريق PCR أو آليات التضخيم الأخرى، ثم يستخدم مسبار الدنا للجين المغاير والجين السليم للتعرف على وجودهما*.

فوائد الاستقصاءات المعتمدة على الحموض النووية

1. تؤكد التشخيص حين اكتشاف الجين المغاير.
2. تستطيع التعرف على الحامل وعلى المريض.
3. يمكن إجراء الاختبارات على الجنين وعلى الوليد الحديث.
4. إذا كان الوالدان حاملين للخلة، أجري التلقيح في الزجاج IVF، ويمكن أخذ الخلية من الحويصلة الأريمية Blastocyst ومعرفة إذا كان هناك احتمال لحدوث أعراض أم لا.

---

* إذا وجد فقط الجين المغاير فهذا دليل على وجود المرض، أما إذا وجد الجين السليم مع الجين المغاير فيعني أن الشخص حامل للخلة فقط.

داء هنتنجتون Huntington's disease

يحدث في هذا المرض تخريب لخلايا المخ، وينتهي بموت المريض. يعاني المصاب بهذا المرض تردِّي مترق لوظائف الجهاز العصبي، وفي النهاية تحدث حركات لا إرادية مثل داء الرقص Chorea، ثم يعاني المصاب بالخرف وينتهي المرض بالموت.

لقد عُرف الآن أن سبب هذا المرض هو خلل في جين يوجد على نهاية الكروموزوم الرابع، وسبب الخلل هو فرط في تكرارية الثلاثية القاعدية C A G (Excess CAG Triplet) الذي يرمز للحامض الأميني غلوتامين. وهذا يؤدي إلى تكوين بروتين يعمل على إيذاء الخلايا العصبية.

التشخيص

كان تشخيص المرض في السابق يعتمد على المعطيات السريرية فقط، حينما تحدث هذه العلامات والأعراض، وهو تشخيص تحذيري، حيث لم يكن يوجد أي استقصاء يثبت او ينفي المرض.

الآن أمكن استخدام مسبار من الدنا يستطيع أن يعين "تعدد أشكال أطوال الشدف الخصيرية Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)" بجانب هذا الجين ... إذا وجد الطراز الخاص من RFLP، فهذا دليل على وجود الجين المعطوب. تؤخذ الخلايا المنواة، ويستخلص منها الدنا، ثم يستعمل PCR حتى يتم الحصول على كمية كافية من الدنا للاختبار (عملية تضخيم) بعد ذلك يستعمل مسبار الدنا لكي يتم تعيين RFLP المجاور باستخدام لطاخة سوزرن.

فوائد التشخيص على الكيمياء الحيوية للحموض النووية

1. أصبح التشخيص المخبري مؤكد لحدوث المرض.
2. يمكن التنبؤ بحدوث المرض قبل ظهور الأعراض والعلامات (والتي تظهر في أواسط العمر) بل يمكن التشخيص في الوليد.
3. يمكن تشخيص المرض بأخذ خلايا من الجنين قبل الولادة.

26

استخدام الكيمياء الحيوية للحموض النووية لتعيين أنماط مستضدات الخلايا البيضاء البشرية

مستضدات الخلايا البيضاء البشرية HLA ما هي إلا مجموعة من البروتينات موجودة على سطح بعض الخلايا البشرية، ومرمزة في الجينوم البشري في مواضع معقد التوافق النسيجي الرئيسي البشري Human major histo compatibility (MHC)... يوجد صنفان من هذه المستضدات:

الصنف I من HLA: ويحتوي على المجموعات HLA-A، HLA-B، HLA-C.

الصنف II من HLA: ويحتوي على المجموعة HLA-D.

تتميز تلك المستضدات بأنها مفرطة في تعدد الأشكال Highly polymorphic، ولها تحت أنماط كثيرة جداً.

فوائد تعيين انماط HLA

1. تعيين أنماط HLA هام جداً في تحديد التوافق النسيجي بين المعطي والآخذ في حالات زرع الأعضاء وذلك بإجراء اختبارات التصالب Cross matching والتوافق النسيجي لـــ HLA.

2. قد يفيد تعيين أنماط HLA في إيجاد نوع من الترابط بين أنواع من الأمراض وأنماط معينة من HLA.

الاستقصاءات المتبعة لتعيين انماط HLA

الاستقصاءات المصلية Serological tests:

كانت هذه الاختبارات بأنواعها المختلفة هي السائدة في الماضي. من أجل إجراء هذه الاختبارات، هناك حاجة للحصول على الخلايا اللمفاوية. في حالة زراعة الأعضاء، يحضر المتبرع والآخذ، وتؤخذ منهما عينات الدم، والتي يجب أن تصل إلى المخبر المختص في مدة لا تزيد عن 24 ساعة، وكلما كان أبكر كان أفضل. وتُفصَلْ الخلايا اللمفاوية من عينات الدم بطرق خاصة..

توجد الآن مجموعات جاهزة تستعملها المخابر المتخصصة، وهي عبارة عن ألواح بلاستيكية بها صفوف من الحجيرات، يحتوي كل واحد منها على نوع من الضد أحادي النسيلة monoclonal antibody لنمط خاص من HLA... ومبدأ الاختبار كالتالي:

يوضع في كل حجيرة من هذا اللوح واحد ميكرولتر (حوالي 2000 خلية لمفاوية) من المحلول المحتوي على الخلايا، ويحضن اللوح عند درجة 37°م لمدة ساعة، ثم يضاف 5 ميكرولتر من المتممة المستخرجة من بلازما الأرنب rabbit compliment، ثم يعاد حضن اللوح مدة ساعة أخرى..

في الفترة الأولى من الحضن يتحد ضد HLA المطابق للمستضد الموجود على سطح الخلايا اللمفاوية، وفي وجود المتممة المفعلة، تتحطم الخلايا اللمفاوية التي اتحدت فقط مع ما يطابقها من نمط ضد HLA، فإذا أضفنا صبغة مثل الأيوسين Eosin، بدت الحجيرات التي انحلت فيها اللمفاويات بشكل طبقة متجانسة معتمة، أما إذا لم يطابق نمط ضد HLA اللمفاويات، فلن يتحد بها، وتبدو الخلايا سليمة غير محطمة.

في السنوات الأخيرة قلّ استعمال هذه الطريقة، وخاصة بعد ظهور تقنيات PCR واستخدام مسابر الدنا، والسبب في ذلك أن هذه الطريقة غير معيارية، وأن دقة التكرارية غير جيدة.

هناك طرق مصلية، مثل: زرع اللمفاويات المختلطة Mixed Lymphocyte Culture (MLC)، وسمية الخلايا اللمفاوية التائية Cyto-toxi T-Lymphocyte reaction (CCTL)، وكل هذه الطرق المصلية لها استطباباتها، وفوائدها في استخراج أنماط HLA، ولكن هذا موضوع متخصص خارج نطاق هذه المقالة.

طرق استخدام PCR ومسابر الدنا:

لقد أحدث إنتاج أجهزة الـ PCR ثورة حقيقية في مجال تعيين الأنماط المختلفة لمجموعة HLA. إن تعدد أشكال أنماط HLA ما هو إلا انعكاس لتعدد أشكال heteromorphism الجينات بين فرد وآخر. تستخدم الآن طرق متعددة لتعيين الأنماط المختلفة لـ HLA مستخدمين أجهزة PCR لتضخيم عينة الدنا، وأجهزة سلسلة الدنا DNA sequencing machines لمعرفة تسلسل كل نمط.

وحيث أن تلك العمليات تتبع تخصصاً دقيقاً من العمل المخبري، فيكفينا أن أعطينا فكرة عنها في هذه المقالة المختصرة.

المراجع العربية

1. **سيد الحديدي**: الكيمياء المرضية العامة (ترجمة عبد الرزاق السباعي ــ ومحمد حج السعد).

شعاع للنشر، طبعة أولى سنة 1995.

2. **سيد الحديدي**: الكيمياء المرضية الجهازية.

شعاع للنشر ــ حلب ــ سورية طبعة أولى سنة 1995.

3. **سيد الحديدي**: دلالات وتفسير النتائج المخبرية.

شعاع للنشر ــ حلب ــ سورية (الطبعة الرابعة سنة 1996).

4. **موسوعة سهامي وموكسهام للأمراض الباطنية**: (ترجمة سيد الحديدي ــ محمود طه ــ عبد الرحمن العمر).

دار القلم العربي ــ حلب ــ سورية سنة 1995.

5. **سيسل ـ لوب**: أساسيات الطب الباطني، ترجمة رياض أصفري وآخرون).

دمشق ــ سورية ــ دار ابن النفيس سنة 1992.

6. **وسيم مزيك**: علم المناعة السريري.

دار طلاس للدراسات والترجمة والنشر ــ دمشق ــ سورية سنة 1993.

7. **جايتون**: أسس الفيزيولوجيا الطبية، (ترجمة محمد الموسى وآخرين).

دار المعاجم ــ دمشق ــ سورية سنة 1991.

المراجع الأجنبية

References

1. **Barron, EJ, & Finegold, SM.** : Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology, 8^{th} ed., St louis, C.V. Mosby Company, 1990

2. **Barret, JT.** : Textbook of immunology, (5^{th} ed), St. Louis, The C.V. Mosby Co., 1988.

3. **Bauer, J.D.** : Clinical laboratory methods, (9^{th} ed.), St louis The C.V. Mosby Co. , 1982.

4. **Bryant, NJ**: Laboratory immunology & Serology, (3 rd ed.) Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1992.

5. **Coluin, RB., Bhan, Ak., & McCluskey, RT., (eds)**: Diagnostic immunopathology. New york, NY, Raven Press, 1988.

6. **Detmer. WM., McPhee, S.J., Nicoll, D., & Chou, T.M.**: Pocket guide to diagnostic tests, New Jersey, Prentice Hall international Inc. 1992.

7. **Hadidy, S.**: Topics in clinical chemistry, Elkabic Press, Damascus, 1986.

8. **Henry, JB**: Clinical Diagnosis & Management by Laboratory Methods, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1991.

9. **Hyde, RM.**: Immunology, (3 rd ed). Philadelphia , WIlliams & Wilkins, 1995

10. **Jacobs, DS., kasten, BL. (Jr), Demott, WR., & Wolfson, WL**: Laboratory test hanbook , (2 nd ed), Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.

11. **Johnson, AG., Ziegler, RJ., Fitzgerald, IJ. Lukasewycz, OA, & Hawley, LB**: Microbiology & immunology, (2 nd ed), Philadelphia, Harwal Publishing, 1993.

12. **Kaplan, LA., & Pesce, AG. (eds)** : Clinical chemistry Theory, Analysis & Correlation, (2 nd ed.). St louis, M.C Mosby Co. 1989.

13. **Rose, NR., Friedman, H., & Fahey, JL. , (eds)**: Manual of clinical laboratory immunology, (3 nd ed.) Washington, DC. American Society for microbiology, 1986.

14. **Turgeon, ML.** : Clinical Hematology, Boston, Little, Brown & Co. Inc, 1988

15. **Turgeon, ML.** : Immunology & Serology in Laboratory Medicine, St. Louis, C.V. Mosby Co., 1990.

16. **Wallach, J.** : Interpretation of diagnostic tests. A synopsis of laboratory medicine, (5th ed.) Boston Little, Brown & Co. 1992.

جدول المحتويات

مقدمة 5

الباب الأول: مقدمة نظرية عن المناعة وأنواعها 11

تعريف المناعة وأهميتها 11

المناعة غير النوعية 14

المناعة المكتسبة أو النوعية 20

مجموعة المتممة 36

الباب الثاني: الاستجابة المناعية 41

الاستجابة المناعية 43

فرط الحساسية 47

المناعة الذاتية 51

المناعة والغرائس 55

الاستعمالات السريرة للتمنيع 61

المناعة والأورام 66

العوز المناعي المكتسب والولادي 74

الباب الثالث: التفاعلات بين الأضداد والمستضدات في الزجاج 79

التفاعلات بين الأضداد والمستضدات في الزجاج 81

المقايسات المناعية 97

اختبارات كفاءة الخلايا المناعية 102

الباب الرابع: أهم الاختبارات المصلية 111

للكشف عن الأخماج الفيروسية 111

أهم اختبارات الكشف 132

عن الأضداد الجرثومية 132

أهم اختبارات الكشف 160

عن الأوالي والفطور 160

الباب الخامس: بعض الاختبارات المصلية العامة 180

بعض الاختبارات المصلية العامة 167

اختبارات المناعة الذاتية 181

اختبارات الحمل الحيوي 196

مسرد شرح مختصر لبعض الاختبارات المصلية المناعية المستعملة في المناعة الذاتية ... 203

الاختبارات الجلدية المناعية 213

مسرد شرح مختصر لمعاني أهم المفردات المستعملة في علم المناعة 220

فوائد التقنيات المخبرية المعتمدة على

الكيمياء الحيوية للحموض النووية في الممارسة الطبية 233

استخدام الكيمياء الحيوية للحموض النووية في الأمراض الوراثية 224

استخدام الكيمياء الحيوية للحموض النووية لتعيين

أنماط مستضدات الخلايا البيضاء البشرية 248

المراجع 251

جدول المحتويات 255

Immunology & Practical Serology

هذا الكتاب

يهدف إلى تقديم شرح واف ولكنه مبسط ومختصر لجميع التقنيات المصلية، وكافة الاستقصاءات التي تُطلبُ في مجال علم المناعة، بعد شرح سهل جداً لمبادئ هذه الإختبارات، ومجالات طلبها، ودلالات نتائجها، وبيان أهميتها العملية والتطبيقية.
بجانب ذلك لم تهمل بعض النواحي النظرية من علم المناعة وبعض المعلومات الحديثة حول المناعة والأورام أو المناعة وازدراع الأعضاء، وأمراض المناعة الذاتية.. الخ.

يحتوي الكتاب

التعريف بعلم المناعة ومكونات الجهاز المناعي

- الإستجابة المناعية
- فرط الحساسية
- المناعة الذاتية
- المناعة والفرائس
- التمنيع السريري
- المناعة والأورام
- العوز المناعي

التفاعلات المصلية في الزجاج

- مقايسات الترسيب والكدر
- اختبارات التراص
- الاختبارات بتواسط المتممة
- اختبارات التألق المناعي
- المقايسة المناعية الشعاعية
- المقايسة المناعية الانظيمية

التطبيقات العملية لعلم المصليات

- مصليات الكشف عن الأخماج
- مصليات الكشف عن الفيروسات
- مصليات الكشف عن الأوالي والفطور
- مصليات الكشف عن الأمراض الرثوية
- مصليات المناعة الذاتية
- اختبارات الحمل الحيوي





http://www.raypub.com